

Aus der Chirurgischen Klinik mit Polyklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. G. Hegemann

HÄMOLYSE UND HÄMOLYTISCHE ANÄMIE, HEPATITIS UND INFEKTIONEN NACH AORTENKLAPPENERSATZ

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Hubert Zahnweh
aus Oberviechtach

Aus der Chirurgischen Klinik mit Polyklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. G. Hegemann

HÄMOLYSE UND HÄMOLYTISCHE ANÄMIE, HEPATITIS UND INFEKTIONEN NACH AORTENKLAPPENERSATZ

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Hubert Zahnweh
aus Oberviechtach

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg.



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer
Referent: Priv.-Doz. Dr. J. von der Emde
Koreferent: Prof. Dr. G. Hegemann
Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juli 1975

Herrn Oberarzt von der Emde danke ich für die
Anregung zu dieser Arbeit sowie die tatkräftige
Hilfe, mit der er jederzeit das Entstehen der
Arbeit förderte.

Herrn Prof. Dr. Hegemann danke ich, daß ich
diese Arbeit in seinem Hause durchführen konnte.

Meinen Eltern

HÄMOLYSE UND HÄMOLYTISCHE ANÄMIE NACH AORTENKLAPPENERSETZOPERATIONEN

GLIEDERUNG

A. Einleitung

B. Fragestellung

C. Materialgewinnung und Methode

1. Zur intra bzw. unmittelbar postoperativen Hämolysse
2. Zur langfristigen hämolytischen Anämie

C. Ergebnisse

1. Intraoperative Hämolysse
 - a. Absolutzahlen
 - b. Zusammenhang : Hämolysse-Bypassdauer
2. Hämolytische Anämie
 - a. Absolutzahlen
 - b. Zeitliche Verteilung des Auftretens
 - c. Bei den einzelnen Klappentypen
 - c.1 Starr-Edwards
 - c.2 Björk-Shiley
 - c.3 De Bakey
 - c.4 Cutter-Smelloff und sonstige

E. Diskussion

I. Zur Diagnosestellung

1. der intraoperativen Hämolyse
2. der hämolytischen Anämie
3. objektive Methoden der Diagnosestellung:
 - a. Bestimmung der ErythrozytenÜberlebenszeit
 - b. Serummessungen
 - b.1 SLDH
 - b.2 HBDH
 - b.3 Bestimmung des Haptoglobins
 - b.4 Bestimmung des freien Hämoglobins
 - b.5 Hb, Hkt, Bilirubin, totale Fe-Bindungs-
kapazität.
 - c. Nachweis im Harn
 - c.1 Fe-ausscheidung im 24-Std.-urin
 - c.2 freies Hämoglobin im Urin
 - c.3 Nachweis von Hämosideringranula.
 - d. Nachweis erhöhter Erythropoese
 - d.1 Zunahme makrozytärer Elemente im Blutbild
 - d.2 Zunahme der Retikulozyten im Blutbild
 - d.3 Messung der Serumfolsäure.
 - e. Nachweis abnormer Erythrozyten
 - e.1 verformte Erythrozyten
 - e.2 Erythrozytenbruchstücke (burr-cells).

f. Differentialdiagnostische Sicherung mechanischer
Hämolyse durch:

- f.1 Bestimmung der Überlebenszeit 51-Cr-markierter
Thrombozyten
- f.2 den Coombs-test.

II. Zur Korrelation der genannten Verfahren mit der
Überlebenszeit 51-Cr-markierter Erythrozyten.

- 1. für SLDH
- 2. für HBDH
- 3. für Haptoglobin
- 4. für Hämosiderinurie, Retikulozyten und
Schizozyten
- 5. für freies Plasma-Hämoglobin
- 6. für freies Hämoglobin im Urin
- 7. für erhöhtes Serumeisen

III. Zum Zeitpunkt der Diagnose

IV. Zu den Ergebnissen

- 1. Vergleich mit Bloodwell
- 2. Vergleich mit Walsh
- 3. Vergleich mit Dave
- 4. Vergleich mit Crexell
- 5. Vergleich mit Brodeur, Yacoub
- 6. Vergleich mit Eyster

7. Vergleich mit Slater, Fell
8. Vergleich mit Herr, Starr
9. Vergleich mit Luther
10. Vergleich mit Dale
11. Zusammenhang mit den Ergebnissen unserer Studie

V. Diskussion zur Entstehung der Hämolyse:

1. Schädigung durch die HLM
2. Mechanische Schädigung durch die Klappe
 - a. durch Quetschung
 - b. durch erhöhte Turbulenz
3. durch die Position der Klappe
4. durch einzelne Klappentypen
 - a. Starr-Edwards
 - a.1 Unterschiede im Material
 - a.2 Unterschiede in der Öffnungsfläche
 - b. Björk
 - c. De Bakey
 - d. Cutter-Smelloff
 - e. Lillehei-Kaster
5. durch immunologische Vorgänge.

F. Zusammenfassung

G. Literaturverzeichnis

HÄMOLYSE UND HÄMOLYTISCHE ANÄMIE NACH AORTENKLAPPEN- ERSATZOPERATIONEN

Einleitung:

1954 berichteten Rose et al. (19) nach Einsetzen einer Plastikprothese in die Aorta thoracica bei 9 Patienten, von denen 8 weiter beobachtet wurden, von einem Absinken des Hämatokrits um Werte zwischen 3 und 8 mm in 7 Fällen, in einem Fall um 16 mm.

Diesen Befund stützten Stohlmann und Mitarbeiter (22) als sie eine Hufnagel-Prothese zwischen der Spitze des linken Ventrikels und der Aorta thoracica bei Hunden implantierten. Sie fanden, daß die Überlebenszeit von 51-Cr-markierten Erythrozyten verkürzt war, verbunden mit Hämoglobinämie, Hämoglobinurie, Retikulocytose und Hämosiderose der Nieren.

In der Zwischenzeit hat sich die Hämolyse mit nachfolgender Anämie als eine der wesentlichen Komplikationen nach operativem Ersatz von Herzklappen bestätigt, die in Einzelfällen so schwer sein kann, daß Klappenwechsel notwendig ist (Dave, 6).

Da die Anzahl von Patienten mit künstlichen Herzklappen immer stärker zunimmt, muß dem Problem der Hämolyse in erhöhtem Maße Aufmerksamkeit geschenkt werden, zumal bereits

leichte Hämolyse auf schwere Fehlfunktion der Klappen hinweisen kann (Nellius, 14). Da Hämolyse aber laborchemisch sehr leicht zu erfassen ist, kann man geradezu von einem Screening-Test für die Funktion der Klappen sprechen.

Fragestellung:

An der chirurgischen Universitätsklinik Erlangen werden seit 1962 Operationen an der Aorta mit prothetischem Ersatz der Aortenklappe vorgenommen. Es erscheint uns deshalb wichtig, rückblickend auf einen Zeitraum von 10 Jahren, aus der Sicht des Erlanger Patientengutes zu diesem Thema Stellung nehmen zu können. Dabei versuchten wir zu ermitteln, in welchem Ausmaß durch die Operation unter den Bedingungen des extrakorporalen Kreislaufs Erythrocyten geschädigt werden, wie auch die Hämolyse nach Klappenersatz, die über einen längeren Zeitraum besteht, und sich in schweren Fällen als Anämie klinisch manifestiert.

Materialgewinnung und Methode:

Die 241 Patienten, die in dieser Studie erfaßt wurden, hatten sich im Zeitraum von 1962 bis zum 31.10.1972 an der Universitätsklinik Erlangen einer Aortenklappenersatzoperation unterzogen. Tabelle 1) zeigt, bei wieviel Patienten der jeweilige Klappentyp eingesetzt wurde.

Starr-Edwards	121
De Bakey	41
Cutter-Smelloff	8
Björk	53
Key-Shiley	5
Sonstige	13

Tab. 1 : Verteilung der einzelnen Klappentypen

Vorliegende intra- und unmittelbar postoperative Hämolyse wurde als klinische Diagnose gestellt: Aus der Tatsache, daß der Harn des Patienten rot gefärbt war, ist zu entnehmen, daß so viel freies Hämoglobin im Serum ist, daß die Nierenschwelle überschritten wird (120 mg/100 ml). In solchen Fällen wird das Diuretikum Mannit infundiert. Mannittherapie war für unsere Untersuchung identisch mit der Diagnose einer intra- bzw. unmittelbar postoperativen signifikanten Hämolyse. Der Zeitpunkt dieser Diagnose war immer auf den Aufenthalt im Wachaal begrenzt.

Die Oxygenator-Typen wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Die langfristige hämolytische Anämie ermittelten wir, indem wir den jeweiligen Hausarzt anschrieben, und nach Vorhandensein und erstmaligem Auftreten einer klinisch signifikanten

hämolytischen Anämie fragten. Zur Kontrolle hatten wir in vielen Fällen die Krankenblätter der Nachsorgeklinik zur Verfügung, wo die Patienten im Anschluß an die chirurgische Universitätsklinik Erlangen behandelt sowie zu wiederholten Nachuntersuchungen einbestellt wurden. Diese Diagnose wurde als klinische Diagnose verstanden. Es ist nicht bekannt wie sie im Einzelfall ermittelt wurde.

Ergebnisse:

1. Intra- bzw. unmittelbar postoperative Hämolyse.

Von den 241 operierten Patienten waren bereits 11 im Operationssaal verstorben. 4 von den verbleibenden 230 Patienten war im Wachsaal, in der Regel am ersten postoperativen Tag Mannit infundiert worden. Alle 4 hatten Starr-Edwards-Klappen implantiert bekommen.

Der Zusammenhang des Auftretens einer intra- bzw. unmittelbar postoperativen Hämolyse mit der Dauer der Perfusion in der HLM wurde untersucht und in Tabelle 2) dargestellt.

Dauer der Perfusion	Zahl d. Pat.
0- 40 Min.	0
40-100 Min.	4

Tab. 2 : Zusammenhang zwischen Perfusionsdauer
und Hämolyse.

2. Hämolytische Anämie.

Von den 241 operierten Patienten wurden die Hausärzte von 203, das sind alle, die nicht in der chirurgischen Klinik Erlangen gestorben waren, nach dem Auftreten von hämolytischer Anämie befragt.

In 198 Fällen erhielten wir sichere Daten. Bei 22 = 11,1 % der Fälle war die Diagnose hämolytische Anämie gestellt worden.

Tabelle 3) zeigt die Verteilung des zeitlichen Auftretens.

Wochen p.o.	Anzahl d. Pat.
1 - 10	7
10 - 20	4
20 - 30	1
30 - 40	4
40 - 50	1
50 - 99	5

Tab. 3 : Postoperativer Zeitpunkt der Diagnose-
stellung bei hämolytischer Anämie

Starr-Edwards

Von 121 Patienten, die eine Starr-Edwards Klappe erhalten hatten, trat bei 17 = 14 % hämolytische Anämie auf. Die verschiedenen Typen (1200, 2300, 2310) fanden keine Berück-

sichtigung. Tabelle 4) zeigt die zeitliche Verteilung des Auftretens.

Wochen p.o.	Anzahl d. Pat.
0 - 10	6
10 - 20	4
20 - 30	1
30 - 40	3
40 - 50	1
50 - 99	2

Tab. 4 : Postoperativer Zeitpunkt der Diagnosestellung
 einer hämolytischen Anämie bei Starr - Edwards
 Klappen

Björk-Shiley

Von 53 Patienten mit einer Björk Prothese war bei dreien = 5,7 % eine hämolytische Anämie diagnostiziert worden.

Ein Fall zwischen 20. und 30. Woche p.o.

In 2 Fällen jenseits der 50. Woche p.o.

De Bakey

41 Patienten hatten eine De Bakey Prothese bekommen.

Bei 2 = 4,9 % wurde eine hämolytische Anämie festgestellt.

Im 1. Fall zwischen 30. und 40. Woche p.o.

Im 2. Fall jenseits der 50. Woche.

Cutter-Smelloff und sonstige

Bei keinem Patienten wurde eine hämolytische Anämie festgestellt.

Wo. p.o.	Anzahl d. Pat. mit			
	Starr-Edw.	Björk	De Bakey	Sonstige
1 - 10	6			
10 - 20	4			
20 - 30	1	1		
30 - 40	3		1	
40 - 50	1			
50 - 99	2	2	1	

Tab. 5 : Übersicht über das zeitliche Auftreten von
hämolytischer Anämie bei den jeweiligen Klappen-
typen

Diskussion

I. Zur Diagnose

1. Der intraoperativen Hämolyse:

Es handelt sich um eine klinische Diagnose. Bei allen

Patienten wird im Wachaal der Urin beobachtet. Deshalb darf angenommen werden, daß eine einheitliche Diagnosestellung vorliegt. Die Nierenschwelle für freies Häoglobin wurde im Einzelfall nicht bestimmt. Sie wird mit 120 mg/100 ml angenommen. Eine Blutung aus dem Urogenitalbereich mußte ausgeschlossen sein.

2. Der hämolytischen Anämie:

Diese Diagnose wurde dadurch ermittelt, daß wir vom Hausarzt oder / und der Nachsorgeklinik den Befund sowie den Zeitpunkt des ersten klinischen Auftretens übernahmen. Es ist nicht bekannt wie die Diagnose im Einzelfall gestellt wurde (nur klinisch, Enzymwerte, Hb, Hkt. ?).

Die Angabe des postoperativen Zeitpunkts des Auftretens einer hämolytischen Anämie ist unsicher, da ja Patienten erfaßt wurden, deren Operation bereits mehrere Jahre zurück liegt, so daß es durchaus möglich erscheint, daß dem Hausarzt dieser Zeitpunkt nicht mehr genau in Erinnerung war.

Der Vorteil dieser Methode einer rein katamnestischen Studie liegt darin, daß alle Patienten, die in Erlangen eine Aortenklappe eingesetzt bekamen, erfaßt werden konnten.

Um bei ähnlichen Studien in der Zukunft die Diagnosestellung zu objektivieren, möchten wir auf Methoden eingehen, Hämolyse zu diagnostizieren, um daraus "hämolytische Anämie" definieren zu können.

3. Der Erythrozyten-Über-Lebenszeit

- a. Die exakteste Methode eine Hämolyse festzustellen, ist die Bestimmung der Überlebenszeit von ^{51}Cr -markierten Erythrozyten. Aus heparinisiertem Patientenblut werden Erythrozyten isoliert und in vitro mit etwa $75\mu\text{Ci}$ ^{51}Cr , in Form von K - Chromat markiert. Nach 3-maliger Waschung werden sie dem Originalvolumen mit normalem osmotischem Wert zugesetzt und dem Patienten wieder infundiert. Nach einem Intervall, das wenigstens der Halbwertszeit beim Gesunden entspricht, werden Blutproben entnommen, und die ^{51}Cr -Aktivität in einem Detektor gemessen. Bei dieser Methode fand Yacoub (24) eine Normalhalbwertszeit von 25 - bis 34 Tagen.
- Brodeur (2) gibt als durchschnittliche Halbwert-Über-Lebenszeit 27 Tage an.
- Ausgeschlossen werden muß verstärkter Abbau in der Milz (Hypersplenismus), Leber und die Ausscheidung von Blut im Stuhl.

Diese Methode des Hämolysenachweises ist jedoch sehr zeitraubend und kostspielig. Deshalb entwickelte man andere Verfahren, die jedoch alle ihre Berechtigung nur darin haben, daß eine gute Korrelation zur Erythrozyten-Überlebenszeit besteht.

Diese Verfahren beruhen

- b) darauf, daß bei Zerstörung von Erythrozyten Bestandteile aus der Zelle frei werden und deren Aktivität im Plasma ansteigt,
- c) darauf, daß diese Bestandteile bei Überschreiten der Nierenschwelle im Harn nachgewiesen werden können,
- d) darauf, daß der Organismus auf den erhöhten Verlust von Erythrozyten mit einer Erhöhung der Erythropoese reagiert,
- e) darauf, daß mechanisch veränderte Erythrozyten im Blutbild erkannt werden können.

b.1 Bestimmung von LDH im Serum

Eine sehr häufig angewandte Methode Hämolyse zu diagnostizieren, ist der Nachweis der Erhöhung der Laktatdehydrogenase im Serum nach einem Verfahren von Cabaud - Wroblesky. Der Normwert für die Serumaktivität liegt nach diesem Verfahren zwischen 200 - 500 U (3).

Es gibt verschiedene LDH - Isoenzyme, von denen 2 (α + β) insbesondere jedoch α -Isoenzym im Erythrozyten vorkommen. Die anderen Isoenzyme sind hauptsächlich in der Leber und Muskelzelle (sowohl Herz- als auch Skelettmuskel), aber auch in der Nierenzelle lokalisiert. Der allgemeine Nachweis der Erhöhung von SLDH reicht jedoch aus, spezifisch Hämolyse zu beweisen. Lediglich bei Verdacht auf Myositis, Hepatitis, Herzinfarkt, Niereninfarkt muß eine differentialdiagnostische Abgrenzung durch Bestimmung der Untereinheiten getroffen werden (Walsh, 23; Crexell, 4; Luther, 10;).

b.2 Bestimmung der HBDH im Serum

Ein sehr spezifisch im Erythrozyten vorkommendes Enzym ist die Hydroxy-Butyryl-Dehydrogenase. Sie wird nach der Technik von Rosalsky (18) bestimmt. Der Normwert nach dieser Methode liegt bei Werten kleiner 300 U.

b.3 Bestimmung des Haptoglobins

Freiwerdendes Hämoglobin wird an Haptoglobin gebunden. Deshalb kann mit der Bestimmung der Haptoglobinkonzentration im Serum Hämolyse sowohl qualitativ als auch quantitativ ermittelt werden. Als Verfahren gibt Crexell (4) die Immundiffusion auf Partigenplatten (Beringwerke AG) an.

Der Normwert nach dieser Methode liegt zwischen 20 und 204 mg/ml. Haptoglobin in dieser Konzentration kann jedoch nur zwischen 30 und 150 mg Hb binden (Nellius, 14), d.h. bei doppeltem Erythrozytenumsatz ist die Bindungskapazität des Haptoglobins bereits erschöpft. Diese Methode eignet sich daher besonders zum Nachweis minimaler Hämolyse. Die Korrelation zwischen Haptoglobin und Hämoglobin kann jedoch bei akuter und chronischer Hämolyse sehr verschieden sein, da bei einem chronischen Prozeß wegen des höheren Verbrauchs Haptoglobin in der Leber vermehrt produziert wird und damit auch mehr Hämoglobin binden kann (Crexell, 4).

b.4 Bestimmung des freien Hämoglobins

Das freie Hämoglobin kann in einer colorimetrischen Messung bestimmt werden. Der Normwert liegt unter 5 mg/100 ml (Crexell, 4).

Die besonderen Verhältnisse bei chronischen Prozessen sind zu beachten (siehe oben).

b.5 Weitere Serummessungen

Messen von Hb, Hkt, Methämoglobin, Gesamtbilirubin und der totalen Eisenbindungskapazität.

Hb und Hkt sind erst dann vermindert, wenn der Organismus nicht mehr in der Lage ist, den ständigen Verlust von Erythrozyten, sei es wegen Eisen- und Folsäuremangels, sei es wegen Erschöpfung des Knochenmarks, auszugleichen.

- c) Der Harndiagnose kommt in diesem Zusammenhang ein besonderes Gewicht zu: nach Absättigung des Plasmahaptoglobins, welches das Hämoglobin in einem Komplex bindet, der nicht glomerulagängig ist, wird freies Hämoglobin (halbe Hämoglobinmoleküle) mit einem Molegewicht von 34000 über die Glomerula in den proximalen Tubulus ausgeschieden. Freies Hämoglobin, das nicht über die Nieren ausgeschieden wird, wird im Blut zu Methämoglobin oxydiert. Vom Epithel der proximalen Tubuli wird durch ein Enzymsystem je nach anfallender Menge ein mehr oder weniger großer Teil absorbiert und zu Ferritin und Hämosiderin metabolisiert. Der Rest wird als freies Hämoglobin im Harn ausgeschieden. Tubuluszellen schilfern ab, so daß mit zeitlicher Verspätung im Sediment Hämosiderin granula nachgewiesen werden können. Deshalb spricht Hämosiderinurie für chronische Hämolyse, Hämoglobinurie für akute Hämolyse (7).

Durch diesen Verlust von Ferritin, Hämosiderin und Hämoglobin kann der Organismus beträchtliche Mengen Eisen verlieren, das nötig wäre, eine verstärkte Erythropoese zu gewährleisten. Wenn das verlorene Eisen nicht ersetzt wird, kann es deshalb zu einer Eisenmangelanämie kommen.

Es werden bestimmt:

c.1 Der Eisengehalt im 24 - Stunden - Urin

Er liegt beim Gesunden unter 1 mg.

c.2 Freies Hämoglobin

c.3 Hämosiderin

Hämosiderin wird im Sediment nach Fixierung in Granula nachgewiesen (21).

Aus der Darstellung der Pathogenese wird klar, daß die Hämosiderinurie stark verspätet zum Beginn der Hämolyse einsetzt. Eyster (7) gibt an, daß man vor drei Monaten p.o. Hämosiderinurie nur selten und dann sehr schwach finden kann.

Das Ausmaß der Hämosiderinurie trägt Slater (21) in eine Skala mit 5 Pluszeichen ein.

Bei Erhöhung dieser 3 Messungen ist die oben erwähnte Eisen-Bindungskapazität vermindert.

d) Das Knochenmark reagiert auf einen verstärkten Abbau von Erythrozyten mit einer erhöhten Erythropoese.

d.1 Bei der Inspektion des Blutbildes findet man eine Zunahme der Zahl junger Erythrozyten. Quantifiziert man diesen Befund, findet man, wie Abbildung 1) als Beispiel zeigt, eine Zunahme makrozytärer Elemente.

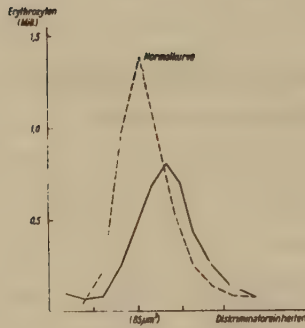


Abb.: 1) Die Volumenverteilungskurve beim Gesunden und beim hämolytischen Syndrom (nach Mitralklappenersatz)
Graphik nach Nellius (14)

d.2 Aus dem gleichen Grund sind die Retikulozyten erhöht.

Dave (6) gibt als obere Normgrenze 2 % an.

d.3 Messung der Serum-Folsäure

Die Folsäure ist wesentlich am C 1 - Stoffwechsel beteiligt, der wiederum bei erhöhtem Zellaufbau (z.B. bei erhöhter Erythropoese) beschleunigt ist. Deshalb ist ein niedriger Folsäurespiegel (kleiner 5 - 21 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Serum) als eines der Zeichen erhöhter Erythropoese bei Hämolyse zu werten (Walsh, 23).

e Abnorme Erythrozyten

Einige Autoren (Eyster,7; Slater,21; Dave,6; Nellius,14;) legen bei der Betrachtung des Blutaussstrichs Wert auf die Identifizierung abnormer Erythrozyten. Als abnorm definierte Eyster (7) Erythrozyten, die entweder einen veränderten Umriß haben, oder aber nur noch Bruchstücke sind.

Erythrozytentrümmer (burr - cells) sind ein guter Indikator für mechanische Schädigung.

Werte über 1% sprechen für mechanische Hämolyse. (6)

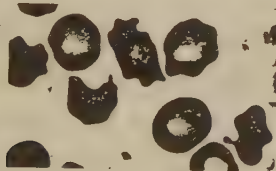


Abb.: 2) Blutbild nach Operation einer supravulvulären Aortenstenose (nach Nellius,14;)

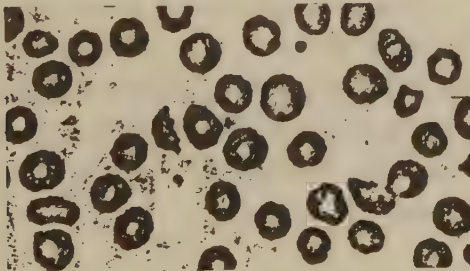


Abb.: 3) Blutbild bei Mitralklappenersatz und bestehender Regurgitation oder Aortenfehler (nach Brodeur,2;)

f Methoden zur differentialdiagnostischen Abklärung

f.1 Durch eine Klappenprothese werden auch Thrombozyten vermehrt zerstört. Deshalb kann man zur Kontrolle der Hämolyse 51-Cr markierte Thrombozyten von ABO und Rh - kompatiblen Spendern transfundieren. Die Halbwerts-Überlebenszeit im Falle einer Hämolyse ist dann gegenüber der Norm von 4 bis 5 Tagen vermindert (Walsh,23;).

f.2 Um immunologische Schäden der Erythrozyten auszuschließen, sollte zumindest der Coombs-Test gemacht werden.

II. Alle genannten diagnostischen Verfahren haben nur dann einen Wert bei der Feststellung von Hämolyse, wenn eine enge Korrelation zwischen der verkürzten Erythrozyten-Überlebenszeit als dem einzigen unmittelbaren Nachweis einer Zerstörung von Erythrozyten und dem jeweiligen Wert besteht.

1. Für die SLDH

Aus Abbildung 4) geht hervor, daß eine sehr enge Beziehung zwischen einer Erhöhung der SLDH und einer verkürzten Überlebenszeit 51-Cr markierter Erythrozyten besteht (Walsh,23;).

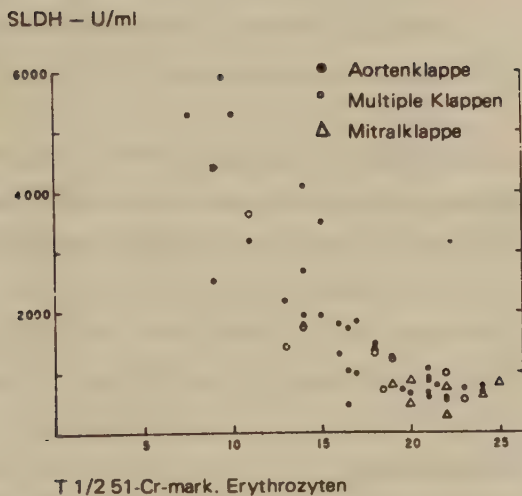


Abb.: 4) Beziehung von SLDH-Werten und der 51-Cr-Erythrozyten-Überlebenszeit bei Aorten, Mitral und Doppelklappenersatz (23).

Myhre (11) quantifizierte diesen Zusammenhang:

- Werte bis zu 200 U/L (nach Wrobl.-La Due) wiesen auf eine normale Erythrozyten-Überlebenszeit hin.
- Werte zwischen 200 und 500 U/L zeigten ungefähr eine doppelte Zerstörung

- Werte von 750 U/L eine dreifache und
- Werte um 1 000 U/L eine vierfache Zerstörung von Erythrozyten an.

Die Begründung für die gute Korrelation zwischen SLDH und Erythrozyten-Überlebenszeit dürfte darin zu suchen sein, daß die LDH im Erythrozyten hochkonzentriert ist, also geringe Zerstörung von Erythrozyten große Konzentrationsänderungen im Plasma nach sich zieht, so daß dieser Test als Screening-Test anzusehen ist.

2 Für die HBDH

Die Korrelation zwischen HBDH und SLDH (und damit der Erythrozyten-Überlebenszeit) zeigt Abbildung 5).

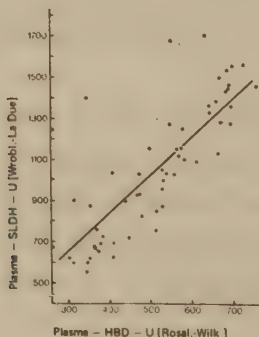


Abb.: 5) Die Beziehung zwischen SLDH und HBDH in 63 Fällen (nach Crexell,4;).

3 Für Haptoglobin

Bei Patienten ohne Haptoglobin fanden sich höhere SLDH- und Bilirubinwerte, mehr Retikulo und Schizocyten als bei Patienten mit Haptoglobin (Eyster,7;). Patienten, die kein anderes Zeichen der Hämolyse aufwiesen, hatten bereits verminderte Haptoglobinwerte, bei verkürzter Erythrozyten-Überlebenszeit (Dave,6;).

4 Für Hämosiderinurie

Eyster (7) findet gute Beziehung zwischen der Erhöhung der SLDH auf Werte über 500 mU/ml (Normalwert zwischen 90 - 200 mU/ml; Methode nicht angegeben) und dem Auftreten einer Hämosiderinurie. In derartigen Fällen waren auch die Retikulozyten auf mehr als 5 % und die Schizocyten auf mehr als 10 pro 1 000 Erythrozyten erhöht.

5 Für freies Plasma - Hämoglobin

Die Erhöhung der SLDH und das Auftreten von vermehrtem Plasma-Hämoglobin (Norm kleiner 5 mg/100 ml) stehen in enger Beziehung (Crexell,4;).

SLDH - (u. C. W.)

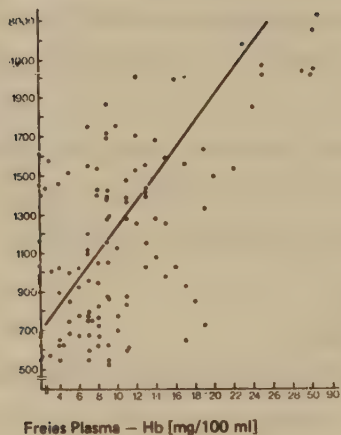


Abb.: 6) Die Beziehung zwischen SLDH-Aktivität und freiem Plasma-Hämoglobin in 119 Fällen (nach Crexell,4;)

6

Für Urin-Hb

Alle Patienten, bei denen das Urin-Hb erhöht war (nur qualitativ nachgewiesen), hatten erhöhte SLDH-Werte (größer 800 mU/ml) und Retikulozyten über 7 % . Von 5 Patienten mit Hämoglobinurie hatten 4 mehr als 4 % Schizozyten. 3 hatten trotz Eisentherapie einen Hämatokrit unter 30 % (7).

7 Für das Serum-Eisen

Bei erhöhter Eisenausscheidung im 24 Stunden-Urin

(Norm kleiner 2 mg/24 Stunden) war die Überlebenszeit
51-Cr-markierter Erythrozyten verkürzt (Slater,21;).

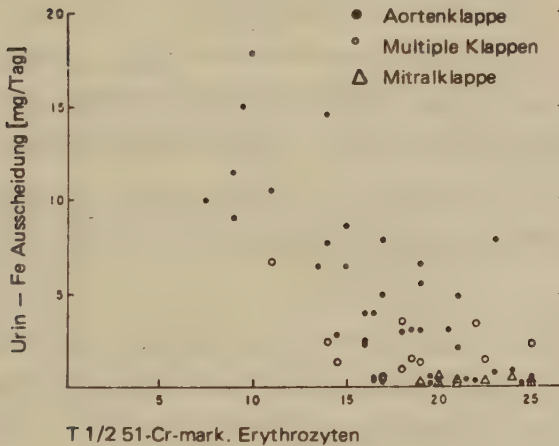


Abb.: 7) Beziehung zwischen der Eisenausscheidung im Urin und der 51-Cr Erythrozyten-Überlebenszeit bei 40 Patienten mit Aorten, 9 mit Mitralklappen und 12 mit multiple Klappenersatz (nach Walsh,23;)

III

Zum Zeitpunkt der Diagnose

Die in dieser Studie erfaßten Patienten wurden sowohl unmittelbar nach der Operation, als auch in unregelmäßigen Abständen nach ihrer Entlassung aus der chirurgischen Universitätsklinik Erlangen entweder in den Nachsorgekliniken anlässlich von Kontrolluntersuchungen oder beim Hausarzt hinsichtlich Hämolyse beobachtet. Sicher sind viele Patienten erst bei einer Verschlechterung ihres Zustands einer derartigen Untersuchung unterzogen worden.

Tabelle 3) zeigt, daß von den 22 beobachteten Fällen hämolytischer Anämie 11 in den ersten 5 Monaten p.o. diagnostiziert wurden. Inwieweit die restlichen Diagnosen tatsächlich auf später aufgetretener hämolytischer Anämie beruhten oder aber lediglich auf verspäteter Diagnosestellung, kann im Nachhinein nicht mehr untersucht werden.

Myhre (11), der zwischen 3 Wochen und Jahren p.o. untersucht hatte, zieht aus seinen Ergebnissen den Schluß, daß der Zeitpunkt der Untersuchung keine große Rolle spielt.

Wir schließen uns aufgrund unserer Ergebnisse dieser Meinung an und sehen für dieses Verhalten darin eine Erklärung, daß sich die Klappe mit Endothel überzieht und später Hämolyse konstanten Ausmaßes herrscht. Vielleicht sind zumindest ein Teil der Fälle, bei denen sich eine progressive Hämolyse findet, die, bei denen dieser Prozeß der Endothelisierung gestört ist (6;7).

IV

Zu den Ergebnissen

Bei der kritischen Betrachtung der Ergebnisse muß vor allem berücksichtigt werden, daß die Diagnose hämolytische Anämie als klinische Diagnose gestellt wurde, ohne in einen definierten Zusammenhang zur Hämolyse gebracht zu werden.

1. In einer ähnlich angelegten Untersuchung fand Bloodwell (1) bei 946 Patienten mit Aortenklappenersatz (204 Starr-Edwards, 87 Magovern, 635 Cutter-Smelloff, 20 Cooley) bei 3 Patienten mit Starr-Edwards, 1 Patienten mit Magovern, 2 Patienten mit Cutter-Smelloff und bei 6 Patienten mit Cooley Klappen Zeichen von Hämolyse, die nicht genau definiert wurden.
2. Walsh (23) untersuchte 69 Patienten mit einer oder mehreren Starr-Edwards Klappen, davon 45 mit Aortenklappen. Davon hatten 32 eine Klappe mit Silastic- und 13 Klappen mit Stellit-Bällen bekommen.

Bei den 32 Patienten mit Silastic-Bällen war

- die Halbwerts-Überlebenszeit der Erythrozyten
17 Tage im Durchschnitt
- Haptoglobin bei allen kleiner 15 mg/100 ml
- SLDH durchschnittlich 2410 U/ml (nach Wrobl.-La Due)
- die durchschnittliche Eisenausscheidung im
24 Stunden-Urin 6,4 mg.

Alle 13 Patienten mit Stellit-Bällen hatten ähnliche Ergebnisse:

- die Halbwerts-Überlebenszeit der Erythrozyten
war durchschnittlich 18 Tage
- Haptoglobin kleiner 15 mg/100 ml
- SLDH im Durchschnitt 1700 U/ml
- Eisenausscheidung war erhöht.

Die Diagnose hämolytische Anämie stellt Walsh nicht.

3. Bei 27 Patienten mit Starr-Edwards Klappen hatte Dave (6) bei 6 (22,2 %) "klinische Zeichen einer Hämolyse" gefunden. Diese waren bei 2 so schwer, daß sie wegen Dehiszenz bzw. Abriß der Textilverkleidung reoperiert werden mußten. Bei den 4' anderen reichte Eisentherapie.

Er gibt folgende Laborwerte an:

- SLDH war bei 22 = 81,4 % erhöht
- Hämoglobin und Hämokrit waren bei 5 = 18,5 %
erniedrigt

Normwert Hb ♂ : 13,5 - 18 g%

♀ : 11,5 g%

Hkt ♂ : 40 - 54 %

♀ : 35 - 47 %

- bei 14 = 51,8 % Patienten waren die Retikulozyten auf über 2 % erhöht, davon 5 über 5 %,
- 4 = 14,8 % Patienten hatten Bilirubin Werte über 1 mg/100 ml,
- Serumeisen war bei 10 = 37 % unter normal

♂: 80 - 175 mg/100 ml

♀: 60 - 160 mg/100 ml

- bei 10 = 37 % fand sich Hämosiderinurie,
- bei 8 = 33,7 % zeigten sich Erythrozyten-Trümmer im Blutausstrich (mehr als 1 %),
- bei 24 = 82 % Patienten war das Serum Haptoglobin unter 25 mg/100 ml oder gar nicht vorhanden,
- bei 3 = 13,3 % zwischen 25 und 50 mg/100 ml.

Leider gibt er nicht an, welche Kriterien als klinische Zeichen der Hämolyse gewertet werden (Hb, Hkt-Erniedrigung?)

4. 208 Patienten waren von Crexell (4) nachuntersucht worden. Davon hatten 67 eine Aorten, 102 eine Mitral, 2 eine Trikuspitalklappe und 37 multiplen Klappenersatz.

Die Ergebnisse der Gesamtgruppe können auch als typisch für die Nur-Aortengruppe genommen werden, da sich zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede fanden.

Bei 140 Patienten = 67 % fand er unspezifische Zeichen von Hämolyse (siehe Abb.: 8).

- SLDH-Aktivität größer 500 U/L (nach Wrobl. - La Due)
- HBDH-Aktivität größer 300 U/L, wobei zwischen den beiden Enzymen gute Korrelation bestand.
- 26 Patienten (von 140 untersuchten) hatten einen positiven Urin-Hb-Befund.
- 26 Patienten hatten Bilirubin höher als 0,8 mg/100 ml,
- von 136 beobachteten Patienten hatten 133 mehr als 1,5 % Retikulozyten im Blutaussstrich.

Nach Abbildung 8) teilt er in eine leichte und eine schwere Form der Hämolyse ein.

	leicht	schwer
SLDH-Aktivität	500 - 1500 U	größer 1500 U
Freies Plasma Hb	≤ 50 mg/100 ml	> 50 mg/100 ml
Harnhämoglobin	+	-
Retikulozyten	< 1,5 - 10 %	> 10 %
Totalbilirubin	1-3 mg/100 ml	> 3 mg/100 ml
Schicozyten	+	+

Abb. 8 : Kriterien der Hämolyse, (nach Craxell, 4)

Entsprechend dieser Einteilungsweise hatten von den

140 Patienten = 22,4 % schwere Hämolyse.

10 hatten eine hämolytische Anämie ($Hb < 10,5 \text{ g\%}$).

5. Von jeweils 15 Patienten mit Aortenklappenersatz (Starr-Edwards) war in einer Studie von Brodeur (2) die Halbwertszeit von ^{51}Cr -markierten Erythrozyten auf 20 Tage, bei Yacoub (24) auf 20,5 Tage gesenkt.
6. Eyster (7) hatte 54 Patienten mit Aortenklappen, davon 34 mit Starr-Edwards Klappe, 11 mit Magovern und 9 mit Cutter-Smelloff nachuntersucht. Drei hatten zusätzlich eine Mitralklappe. Hämolyse, definiert als das Fehlen von Serum-Haptoglobin, Hämosiderinurie, oder einer Erhöhung der Retikulozyten auf mehr als 3,5 % (bei Ausschluß von Blutungen) hatten 39 Patienten = 72 %. Davon mußte bei 5 Patienten eine andere Ursache als mechanische Zerstörung in Betracht gezogen werden. Bei diesen Patienten fand sich positiver Coombs-Test, Glukose-6-Phosphatasemangel, erhöhtes A2-Hämoglobin.
- Bei 50 % lag Anämie vor: Hkt ♂ : 40 %
♀ : 37 %
7. Slater und Fell (21) hatten 36 Patienten mit Starr-Edwards-Klappen nachuntersucht.
- 31 Patienten = 86 % hatten Hämosiderinurie.

9 Patienten = 25 % hatten eine hämolytische Anämie.

(Definition: bei Männern $Hb < 13,5 \text{ g\%}$; $Hkt < 40 \%$

bei Frauen $Hb < 11,5 \text{ g\%}$; $Hkt < 36 \%$

8. Von 51 Patienten mit Aortenklappenersatz (Starr-Edwards) fanden Herr und Starr (8) bei

- 11 Patienten starke intravaskuläre Hämolyse:
niederen Hkt (nicht definiert), Erythrozyten-Trümmer im Blutbild, gesteigerte Erythropoese im Knochenmark und erhöhte Eisenausscheidung im Urin (nicht definiert). Hepato-lienale Sequestration war ausgeschlossen. Davon hatten 9 eine kleine hämodynamisch nicht wirksame paravalvuläre Dehiszenz,
- 12 Patienten eine mäßige Hämolyse in dem Sinn, daß sie gelegentlich vermehrt Eisen ausschieden (mehr als 2 mg/24 Stunden). Erhöhte körperliche Anstrengung oder andere Blutverluste konnten klinische Zeichen einer Anämie hervorrufen.
- Die restlichen Patienten hatten eine leicht kompen-
sierte intravaskuläre Hämolyse in einem Maße, wie Patienten mit Klappenfehlern.

9. Luther (10) fand bei 58 Patienten mit Aortenklappenersatz (Starr-Edwards Metallkugel 31, Starr-Edwards Silikonkugel 6,

Cutter-Smelloff 9, Björk-Shiley 6, De Bakey 6) insgesamt bei 46,5 % Hämolyse:

- schwere Hämolyse (LDH > 900 U/L, Hb < 10 g%) 10,3 %
- mittlere Hämolyse (LDH zwischen 500 und 900 U/L)
Hb durchschnittlich 11,2 g% 36,2 %
- leichte Hämolyse (LDH zwischen 200 und 500 U/L)
- keine Anämie 0 %

10. Schließlich sei noch eine Untersuchung von Dale (5) erwähnt, der eine kleine Gruppe von 10 Patienten, davon 7 mit Aortenklappen und 3 mit Mitralklappenersatz untersucht hatte. Dabei fand er in nahezu allen Fällen gleichen Hb-Wert, Erythrozyten-Überlebenszeit und SLDH-Aktivität (Höchstwert 602 U/L, also etwa doppelten Erythrozyten-Umsatz).

Er bestimmte darüber hinaus jedoch die LDH von abzentrifugierten und in vitro zerstörten Erythrozyten und stellte fest, daß die LDH in Erythrozyten dieser Patienten deutlich niedriger konzentriert war als bei einer Kontrollgruppe (29,9 U/ml Zellen gegenüber 45,9 U/ml Zellen). Das heißt, bei noch erhaltener zellulärer Integrität des Erythrozyten verliert er bereits die LDH. Diese Zellen sind es dann auch, die in verstärktem Maß abgebaut werden.

11. Vergleich

Trotz der Fülle der angeführten Vergleichsuntersuchungen ist es sehr schwer, die Ergebnisse untereinander und mit unseren Ergebnissen zu vergleichen. Am ehesten gelingt es noch mit den Resultaten von Crexell (4), der bei 10,5 % eine Anämie und Luther (10), der bei 10,3 % schwere Hämolyse mit Anämie gefunden hatte. Dies liegt sicher nicht an völlig verschiedenem Patientengut, sondern daran, daß die klinischen Begriffe Hämolyse und Anämie äußerst unterschiedlich, wenn überhaupt, definiert werden. Es wäre sicher von großem Nutzen, wenn man sich in Zukunft darauf einigen könnte, Begriffe von derartiger Relevanz exakt zu definieren.

V Zur Entstehung der Hämolyse

Für die Entwicklung neuer weniger hämolytisch wirkender Herz-Lungenmaschinen und Herzklappen ist es wichtig, zu wissen, welche Faktoren im einzelnen für Hämolyse nach Klappenersatz wirksam sind.

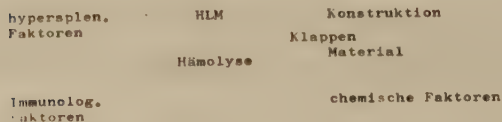


Abb. 9 : Übersicht über die Hämolyse induzierenden
Faktoren, (nach Nellius, 14)

1. Schädigung durch die HLM

Speziell für eine Hämolyse in den ersten Tagen nach der Operation muß eine Schädigung der Erythrozyten durch Pumpe und Oxygenator angenommen werden. Dabei kommen im Einzelnen folgende Faktoren in Frage:

- a) Menge des abgesaugten Blutes
- b) Dauer der Perfusion
- c) Art des Oxygenators
- d) Art der Pumpe.

Die 4 Fälle, die in dieser Studie als "Hämolyse in den ersten Tagen" erfaßt worden waren, lagen bei den längsten Bypasszeiten (siehe Tabelle 2).

Obwohl diese kleine Zahl statistisch nicht relevant ist, kann man daraus doch schließen, daß unsere Ergebnisse diese These stützen, daß mit der Dauer der Perfusion Erythrozyten in vermehrtem Maß geschädigt werden. Im übrigen weiß man aus Versuchen von Schmidt-Mende (20), daß die Überlebenszeit von Erythrozyten bei Patienten, die an der HLM operiert wurden, verkürzt sind.

Die Art der Pumpe und des Oxygenators wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt, es läßt sich allerdings zeigen, daß Schaumoxygenatoren, die Erythrozyten einer

besonders hohen Belastung aussetzen, besonders hohe Hämolysewerte nach sich ziehen (Schmidt-Mende).

2 Mechanische Schädigung durch die Klappe

Bei Betrachtung der Graphik - Abb.: 10) - lassen sich sehr leicht 2 Möglichkeiten vorstellen, wie es zu einer Schädigung der Erythrozyten an einer Klappe kommt.

- a) Wenn der Ball in der Diastole in den Ring zurück fällt, bzw. in der Systole an die Käfigarme anschlägt, werden Erythrozyten zwischen Ball und Klappe eingequetscht und damit zerstört.
- b) Die veränderten Strömungsverhältnisse an der künstlichen Klappe setzen die Erythrozyten abnormen Spannungen aus, denen die Erythrozytenmembran nicht gewachsen ist.

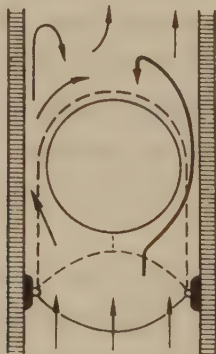


Abb.: 10) Schematische Darstellung der Strömungsverhältnisse bei einer Kugelprothese (nach Nellius, 14;).

a) Quetschung

Folgende Beobachtung von Myhre und Dale (12) lassen diesen Faktor als ausschlaggebend erscheinen: Sie hatten 234 Patienten untersucht (davon 97 Aortenfehler, 48 Mitralfehler, 64 künstliche Aortenklappen, 21 künstliche Mitralklappen und 4 Aorten- und Mitralklappen). Dabei fanden sie, daß bei nichtoperierten Klappenfehlern (Stenosen) mit oder ohne Regurgitation (d.h. ohne Einfluß der vermehrten Turbulenz) dieSLDH praktisch normal war (kleiner 200 U/L). Dagegen waren bei allen operierten Klappen die Werte im Durchschnitt größer als 400 U/L.

Art des Herzfehlers	Anzahl der Fälle	LDM (Durchschnitt)	Anzahl d. Pat. mit LDM		
			<200	200 -500	>500
Herzklappenfehler					
Aorten					
Stenosen	12	185	21	11	0
Regurgitation	49	185	37	12	0
Sten. + Regurg.	16	218	8	8	0
Insgesamt	97	192	66	31	0
Mitral					
Stenosen	12	187	9	3	0
Regurgitation	10	255	6	2	2
Sten. + Regurg.	26	195	17	9	0
Insgesamt	48	207	32	14	2
Klappenersatz					
Aorta					
Magovern	8	245	0	8	0
Starr-Edw. 1200	15	281	2	10	1
Starr-Edw. 2300	45	501	0	25	18
Insgesamt	68	424	2	43	19
Mitral					
Magovern	1	275	0	1	0
Starr-Edwards	7	277	1	6	0
Ball	15	625	0	4	9
Insgesamt	23	492	1	11	9
Wohlfachtersatz	4	909	0	0	4

Tab. 6 : Die LDM-Spiegel (U/L) bei Aorten- und Mitralklappen-
 ——— Fehlern sowie bei entsprechendem Klappenersatz, (nach
 Nyhre und Dale, 12)

	Anzahl der Fälle	Durchschnitt LDM
Aortenstenose (Druckgradient)		
≤ 25 mm Hg	6	145
> 50 mm Hg	7	170
Regurgitation an der Aorta		
leicht	4	164
schwer	25	185
Aortenklappenersatz		
funktionstüchtig	61	408
Inkompetente Klappe	3	481
Mitralklappenersatz		
funktionstüchtig	18	465
Inkompetente Klappe	3	587

Tab. 7 : Die LDM-Spiegel (U/L) in ausgewählten Fällen mit leichten und schweren Aortenfehlern, sowie bei Patienten mit Klappeninsuffizienz und kompetenten Klappen, (nach Wyhre und Dale, 12)

- b) Aus den Experimenten von Nevaril et al. (15) weiß man, daß die Erythrozytenmembran bei $3\,000\text{ dyn/cm}^2$ zerstört wird, d.h. Hämolyse entsteht. Es ist vorstellbar, daß bei den Strömungsverhältnissen an der künstlichen Klappe Scherkräfte auftreten, die auf die Erythrozytenmembran einwirken. Die Energie, die auf die Membran wirkt, stammt aus "Kavitationen",

die bei turbulenten Strömungen entstehen und sofort wieder zusammenfallen (Nellius,14;). Eine Reihe von Autoren (Crexell, Nellius, Rodgers, Yacoub, Dave, Bloodwell) sehen insbesondere darin eine Bestätigung für diese Vorstellung, daß bei verstärkter Regurgitation an der Klappe z.B. bei Nahtdehiszenz, Hämolyse in verstärktem Maß gefunden wird.

Aus der Tatsache, daß bei Reoperation im Fall klinisch verstärkter Hämolyse in erhöhtem Ausmaß Nahtdehiszenzen, Klappenrisse oder Ballveränderungen gefunden werden, zieht Nellius (14) den Schluß, daß bei erhöhter Hämolyse bzw. vorhandener Anämie immer an eine verschlechterte hämodynamische Situation zu denken sei.

Keiner der in dieser Studie erfaßten Patienten war wegen akuter Hämolyse reoperiert worden. Deshalb können wir zu dieser Hypothese nicht Stellung nehmen.

3 Lage der Klappe

Die Klappenposition, also insbesondere Aorten- oder Mitralposition, spielt nach übereinstimmender Meinung einiger Autoren (Yacoub, Dale, Brodeur, Walsh, Crexell) für das Auftreten von Hämolyse keine wesentliche Rolle.

	Anzahl d. Pat.,	LDH Durchschnitt	Prozentsatz d. Pat. mit LDH		
			≤ 200	200 - 500	> 500
Klappenfehler					
der Aorta	97	193	63	37	0
der Mitralis	51	207	63	33	4
Prothetischer Klappenersatz					
der Aorta	56	450	4	62	34
der Mitralis	21	492	4	53	43

Tab. 8 : Der LDH-Spiegel bei Patienten mit Aorten- und Mitral-
fehlern sowie, bei entsprechendem Klappenersatz, (nach
Myhre und Dale, 13)

Ebenso stimmen die Autoren darin überein, daß an der Mitralklappe stattfindende Hämolyse etwas schwächer ist; so fand Yacoub (24) die Erythrozyten-Halbwerths-Überlebenszeit bei Aortenklappenersatz auf 20,5 Tage, bei Mitralklappenersatz auf durchschnittlich 25 Tage vermindert.

4

Klappentyp

a) Starr-Edwards

121 in dieser Studie erfaßte Patienten hatten eine Starr-Edwards-Klappe erhalten. Davon hatten 17 (14 %) eine klinisch diagnostizierte hämolytische Anämie

bekommen.

Ähnliche Ergebnisse berichtet Rodgers (17):

10 von 200 Patienten mit Starr-Edwards-Klappen in verschiedenen Positionen hatten eine hämolytische Anämie, wobei in allen Fällen Regurgitation gefunden wurde, und Fernandez, der bei 10 % eine hämolytische Anämie festgestellt hatte (nicht definiert).

Diese pauschale Betrachtung ist jedoch unzureichend, da es zwei verschiedene Typen gibt. 1200 und 2300. Beide Modelle sind ähnlich konstruiert, das ältere Modell 1200 hat jedoch eine Silasticgummikugel und einen Käfig aus nicht überzogenem Metall, dagegen hat das Modell 2300 einen hohlen Stelliteball und einen teflonüberzogenen Käfig. Die Höhe des Käfigs und die Klappenöffnungsfläche sind bei Modell 1200 etwas größer. Myhre (11) suchte die einzelnen Faktoren, Material und Öffnungsfläche in Relation zum Ausmaß der Hämolyse zu setzen.

- Der durchschnittliche SLDH-Wert von hohlen Stellitebällen war 501 U/L gegenüber 281 U/L bei Silasticbällen.
- Bei Klappen mit kleiner Öffnungsfläche war die SLDH 518 U/L gegenüber 359 U/L bei großer Öffnungsfläche.

- Klappen mit kleiner Öffnungsfläche und einem Stelliteball hatten eine durchschnittliche SLDH von 553 U/L, gegenüber kleinen Klappen mit Silasticbällen, die im Durchschnitt 327 U/L aufwiesen.
 - Klappen mit großer Öffnungsfläche und einem Metallball hatten 412 U/L gegenüber denen mit Silasticbällen, die durchschnittlich 252 U/L zeigten.
 - Metallbälle mit großer Klappenöffnungsfläche hatten eine durchschnittliche SLDH von 412, gegenüber solchen mit kleiner Öffnungsfläche, die einen SLDH-Wert von 553 U/L hatten.
 - Silasticbälle mit großer Öffnungsfläche hatten einen SLDH-Wert von 252 U/L gegenüber 327 U/L bei Klappen mit kleiner Öffnungsfläche.
- Diese Differenz war statistisch nicht signifikant.

Entsprechend war die Halbwerts-Überlebenszeit von 51-Cr-markierten Erythrozyten bei Silasticbällen 23,4 Tage, bei Patienten mit Stellitebällen 16,8 Tage, davon hatten 2 Patienten eine inkompetente Klappe und 2 hämolytische Anämie anderer Ursache. Ohne diese 4 Patienten war die durchschnittliche Halbwerts-Überlebenszeit bei dieser Gruppe 20,2 Tage.

Es fanden sich signifikant erhöhte SLDH-Werte bei Patienten mit hohlen Stellitebällen (Crexell).

Bei Betrachtung des Materials muß auch noch die Beschaffenheit der Käßigarme Berücksichtigung finden. Blackwell (1) nimmt an, daß Erythrozyten, die über einer Textiloberfläche größeren Scherkräften ausgesetzt sind als bei Metallflächen, früher zerstört werden. Aus diesem Grund verwandte er fortan keine textilüberzogenen Klappen mehr.

Crexell (4) machte ebenfalls die Beobachtung, daß die unterschiedliche Klappenöffnungsfläche bei Starr-Edwards-Klappen die Hämolyse beeinflusst.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Starr-Edwards-Klappen mit großer Öffnungsfläche, Silasticgummibällen und nicht überzogenem Metallkäßig die niedrigste Hämolyseraten haben (Luther, 10; Walsh, 23;).

Björk-Shiley

53 Patienten hatten diese Prothese erhalten. Bei 3 = 5,7 % trat hämolytische Anämie auf.

Luther (10) fand von 7 eingesetzten Prothesen

- bei keinem schwere Hämolyse
- 5 mittleren Grades
- 1 leichte Hämolyse
- bei einem keine Hämolyse. (Definition siehe S. 35)

c) De Bakey

Von 41 Patienten, die eine De Bakey-Prothese erhalten hatten, trat bei 2 = 4,9 % hämolytische Anämie auf.

Luther (10) fand von 6 Patienten

- 2 mit schwerer Hämolyse
- 2 mit mittlerer
- 2 mit leichter Hämolyse (Definition siehe S. 35)

d) Cutter-Smelloff

Bei keinem der 7 Patienten mit Cutter-Smelloff-Prothesen fanden wir hämolytische Anämie.

Eyster (7) gibt an, daß von 9 Patienten, die eine Cutter-Smelloff-Prothese erhalten hatten, einer eine hämolytische Anämie bekommen hatte (Hkt kleiner 32 %).

Bloodwell (1): von 653 Patienten hatten 2 Hämolyse (nicht definiert).

Luther (10) fand von 9 Patienten:

- keine schwere
- 1 mittelgradige
- 7 leichte und
- in einem Fall keine Hämolyse (Definition siehe S. 35)

e) Lillehei-Kaster

Diese Klappe wurde zwar in Erlangen nicht eingesetzt, es scheint jedoch bemerkenswert, daß Lillehei et al (9) bei 46 Überlebenden mit einer derartigen Prothese keinen einzigen Fall von hämolytischer Anämie fanden. Bei ihrer Untersuchung waren sämtliche Werte im Normbereich, lediglich 2 hatten einen leicht erhöhten SLDH-Spiegel. Daraus zogen sie den Schluß, daß die "pivoting disc prothesis" in signifikanterweise weniger auf die Blutzellen traumatisierend einwirke, als alle anderen verfügbaren Prothesen.

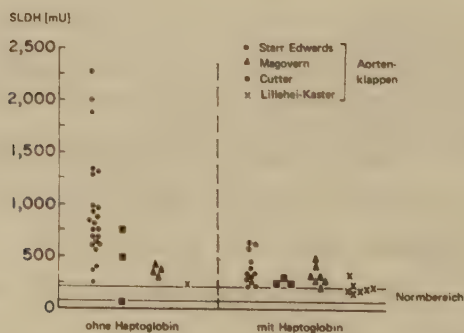


Abb.: 11) Haptoglobin verschwindet aus dem Serum bei minimaler Erythrozyten-Zerstörung. Man bemerkt, daß 7 von den 8 LKPD-Klappen noch Haptoglobin im Serum aufwiesen. Bei höherer Zellzerstörung steigt der LDH-Spiegel über Normalwert an. Nur eine der LKPD-Klappen hatte einen LDH-Wert, der signifikant über normal lag, und daß bei diesem Patienten ein "aortic perivalvular leak" vorlag.

5 Weitere Faktoren

Als weitere Faktoren werden chemische und immunologische Schäden diskutiert. So fand Eyster (7) bei gesicherter Hämolyse in einem Fall einen positiven Coombs-Test, d.h. es waren Antikörper gegen Erythrozytenmembran vorhanden. Pirovsky (16), der ähnliche Beobachtungen gemacht hatte, versuchte, Antigen und Antikörper zu identifizieren. Der Antikörper schien ein Panhemagglutinin zu sein, das mit Erythrozyten reagiert, sowie Membranbestandteile, die als Autoantikörper sowohl mit normalen Erythrozyten als auch mit Spendererythrozyten reagieren. Diese beiden Antikörper entsprechen jenen, die auch bei autoimmunologischer hämolytischer Anämie gefunden werden.

Als Antigen kommt nach seiner Meinung wahrscheinlich die veränderte Proteinstruktur auf der Erythrozyten Oberfläche in Frage, die folgendermaßen entstehen könnte: Die starke Turbulenz des Blutstroms, die bei starker Stenose ebenso wie nach Implantation einer Prothese vorliegt, kann zu einer mechanischen Verletzung der Oberfläche führen und somit verschiedene Oberflächenantigene verändern. Das veränderte Antigen erscheint dann dem eigenen Körper fremd und löst Antikörperbildung aus. Die gebildeten Antikörper reagieren dann mit den eigenen Erythrozyten als Autoantikörper. Für diese Hypothese spricht, daß einmal bei nicht operierter schwerer Stenose in Aorten, einmal in Mitralposition diese Antikörper gefunden wurden.

F. Zusammenfassung

Wir berichteten über 241 Patienten, die sich zwischen 1962 und dem 31.10.1972 an der chirurgischen Universitätsklinik Erlangen einer Aortenklappenersatzoperation unterzogen hatten. Bei 4 Patienten fand sich eine unmittelbar postoperativ klinisch feststellbare Hämolyse. Die totale Bypasszeit war bei allen länger als 50 Minuten.

22 Patienten wiesen eine postoperativ klinisch diagnostifizierte hämolytische Anämie auf.

Von 121 Patienten mit einer Starr-Edwards-Klappe fand man bei 17 = 14 %,

von 53 Patienten mit einer Björk-Shiley-Prothese bei 3 = 5,7 %,

von 41 Patienten mit De Bakey-Klappen bei 2 = 4,9 % eine hämolytische Anämie.

Etwa 50 % der Fälle waren innerhalb eines Zeitraums von 5 Monaten p.o. festgestellt worden.

Bei keinem der in dieser Studie erfaßten Patienten war die hämolytische Anämie so stark, daß eine Reoperation vorgenommen werden mußte.

Die verschiedenen Faktoren, die eine Hämolyse bewirken wurden diskutiert und festgestellt, daß sowohl die Herz-Lungenmaschine als auch der Klappentyp in verschiedener Weise Einfluß auf die Zerstörung von Erythrozyten haben.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

=====

1. Bloodwell, R.D., Okies, J.E., Hallmann, G.L., Cooley, D.A.:
Aortic valve replacement.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 58:457, 1969.
2. Brodeur, M.T.H., Koler, R.D., Starr, A., Griswold, H.E.:
Red cell survival in patients with mitral
valvular disease and mitral valve prostheses.
Supplement I to Circulation, 23 and 24 : I - 140,
April 1966.
3. Cabaud, P.G., Wroblesky, F.:
Colorimetric measurement of lactic dehydrogenase
activity of blood fluid.
Am. J.Clin.Pathol.30:234, 1958.
4. Crexell, C., Aerichide, N., Bonny, Y., Lepage, G., Campeau, L.:
Factors influencing hemolysis in valve prosthesis.
Am. Heart J.84:161, 1972.
5. Dale, J., Myhre, E.:
Lactate dehydrogenase and mechanical trauma of
erythrocytes.
Acta med. Scand. 191:133, 1972.

6. Dave, K.S., Madan, Ch.K., Pakrashi, B.C., Roberts, B.E., Ionescu, M.I.:
Chronic hemolysis following fascia lata and Starr-Edwards aortic valve replacement.
Circulation 46:240, 1972.
7. Eyster, E., Rothchild, J., Mychajliw, O.,:
Chronic intravascular hemolysis after aortic valve replacement.
Circulation 44:657, 1971.
8. Herr, R.H., Starr A., Pierie, W., Wood, J., Bigelow, J.C.:
Aortic valve replacement.
Presented before the Society of Thoracic Surgeous Meeting, New Orleans, Louisiana in January 1968.
9. Lillehei, W.C., Kaster, R.L., Starek, P., Bloch, J.H.:
Heart valve replacement with the Lillehei-Kaster pivoting disc prothesis.
Presented before the Southern Africa Cardiac Society, 8th biennial Cardiac Congress.
July 1972, Durban South Africa.
10. Luther, M., Radstetter, J.:
Hämolyse nach Implantation künstlicher Herzklappen.
Zeitschrift für Kardiologie 62:606, 1973.

11. Myhre, E., Dale, J., Rasmussen, K.:
Erythrocyte destruction in different types
of Starr-Edwards aortic ball valves.
Circulation 42:515, 1970.
12. Myhre, E., Rasmussen, K., Dale, J.:
Mechanism of hemolysis in patients with heart
valve prostheses.
Acta med.scand. 189:105, 1971.
13. Myhre, E., Dale, J.:
Hemolysis in mitral valvular disease and
mitral ball valve prostheses.
Acta med. scand. 189:547, 1971.
14. Nellius, D.:
Hämolytisches Syndrom nach Herzoperationen.
Folia Hämatol. 95:325, 1971.
15. Nevaril, C.G., Lynch, E.C., Alfrey, C.P., Hellums, J.D.:
Erythrocyte damage and destruction induced by
shearing stress.
J.Lab.Clin Med. 71:784, 1968.
16. Pirofsky, B., Sutherland, D.W., Starr, A., Griswold, H.E.:
Hemolytic anemia complicating aortic-valve
surgery.
New Eng.J.Med. 272:235, 1965.

17. Rodgers, B.M., Sabiston, D.C.jr.:

Hemolytic anemia following prosthetic valve replacement.

Supplement I to Circulation 39 and 40 : I-150, 1969

18. Rosalski, S.B.:

A simple colorimetric method for the determination of serum alpha hydroxybutyric dehydrogenase.

J. Clin.Pathol. 15:566, 1962.

19. Rose, J.C., Hufnagel, C.A., Freis, E.D., Harvey, W.P., Partenope, E.A.:

The hemodynamic alterations produced by a plastic valvular prothesis for severe aortic insufficiency in man.

J.Clin.Invest. 33:891, 1954.

20. Schmidt-Mende, M., Frey, K.W., Sebening, F.:

Bestimmung der Erythrozyten-Überlebenszeit nach Anwendung der Herz-Lungen-Maschine.

Thoraxchirurgie 10:685, 1963.

21. Slater, S.D., Fell, G.S.:

Intravascular haemolysis and urinary iron losses after replacement of heart valves by a prothesis. Clin.Sci. 42:545, 1972.

22. Stohlman, F., Sarnoff, S.J., Case, R.B., Ness, A.T.:

Hemolytic syndrome following the insertion of a lucite ball valve prothesis into the cardiovascular system.

Circulation 13:586, 1956.

23. Walsh, J.R., Starr, A., Ritzmann, L.W.:

Intravascular hemolysis in patients with
prosthetic valves and valvular heart disease.

Supplement I to Circulation 39 and 40 I-135, 1969.

24. Yacoub, M.H., Keeling, D.H.:

Chronic haemolysis following insertion of ball
valve prothesis.

Brit.Heart J. 30:676, 1968.

HEPATITIS NACH AORTENKLAPPENERSATZOPERATIONEN

Gliederung - Hepatitis

1. Einleitung
2. Untersuchungsgut und Methoden
3. Angaben zum gegebenen Blut
4. Hepatitisfrequenz
 - a) Ergebnisse aus der Universitätsklinik
Erlangen
 - b) Literaturvergleich
 - c) Abhängigkeit vom Spenderblut
5. Inkubationszeit
6. Zusammenhang transfundierte Menge - Hepatitisrate
7. Zusammenhang HLM - Hepatitis
8. Zusammenfassung
9. Literaturverzeichnis

Transfusionshepatitis nach Aortenklappenersatz

Einleitung

Eine Reihe von Untersuchungen (1 - 14) haben in den letzten Jahren auf die Bedeutung der Bluttransfusion für die Inokulation einer Serumhepatitis aufmerksam gemacht und haben versucht, Qualität und Quantität der Blutspende einerseits, sowie die Hepatitisfrequenz andererseits zu korrelieren. Diese Transfusionshepatitis ist bei cardio-chirurgischen Eingriffen unter der extrakorporalen Zirkulation eine bemerkenswerte postoperative Komplikation, die das Risiko einer letalen akuten Hepatitis, aber auch des Übergangs in einen chronischen Verlauf in sich birgt.

Fragestellung

Die folgende Untersuchung befaßt sich ausschließlich mit der Hepatitis nach Aortenklappenersatz. Es wurde die Hepatitisfrequenz, die Inkubationszeit, der Zusammenhang der transfundierten Blutmenge zur Hepatitisfrequenz und der Einfluß der HLM auf die Entstehung untersucht.

Untersuchungsgut und -methoden

Unsere Untersuchungen stammen von einem Kollektiv von 241 Patienten, die im Zeitraum von 1962 bis zum 31.10.1972 mit Hilfe der HLM an der Aortenklappe operiert wurden. Es handelt sich um eine rein katamnestische Untersuchung. Wir schrieben die Patienten an und fragten nach Gelbsucht. Da wir dem Hausarzt zusätzlich einen detaillierten Fragebogen schickten, haben wir die Angaben doppelt, so daß zumindest was die Zahl der ikterisch verlaufenden Hepatitiden anbelangt, kein Zweifel bestehen dürfte.

Creutzfeld (5) hatte bereits 1966 ein größeres Patientenkollektiv auf ähnliche Weise untersucht und weist auf den Nachteil hin, daß damit einige anikterisch verlaufende Hepatitiden unerfaßt bleiben.

Da wir den Hausarzt nach Hepatitis, den Patienten nach Gelbsucht befragten, setzt sich unsere Zahl aus allen ikterischen und einem Teil anikterisch verlaufender Hepatitiden zusammen.

Blut

Die Blutkonserven stammten:

1. zum großen Teil von ausgewählten und ständig überwachten Stammspendern des Universitätskrankenhauses Erlangen,

2. zum kleineren Teil von Blutspendediensten.

Transfundierte wurde Vollblut mit ACD-Stabilisator teils mit, teils ohne Adeninzusatz, sowie Frischblut mit ACD-Stabilisator für die HLM. (9)

Andere Infusionen (z.B. Fibrinogen, Prothrombin-Konz., Cohn'sche Fraktion) wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Der Hinweis auf das Spendergut erscheint deshalb wichtig, weil sowohl Creutzfeld (12) (Zitat nach Grandy, 2 und Calmers, 4) als auch Walsh (12) sich eingehend mit dem Problem befaßten, welche Beziehung zwischen der Qualität des Spenderguts und der Hepatitisfrequenz besteht und beide zu dem Ergebnis kamen, daß die Hepatitisrate um so höher sei, je höher der Anteil kommerziellen Blutes sei, da Spender, die Geld verdienen wollen, Vorkrankheiten häufig verschweigen.

Der Personenkreis, der vom Blutspenden auszuschließen ist, erstreckt sich nach den "Richtlinien des Bundesgesundheitsamtes" (2) auf folgende Spendergruppen:

1. Personen, die an einer akuten Hepatitis leiden während der Phase der Virämie;
2. Personen, die an einer chronischen Hepatitis oder Lebercirrhose leiden, die mit einer stän-

digen oder intermittierenden Virämie einhergehen, insbesondere wenn die Krankheit klinisch inapparent ist.

3. Personen, die im Anschluß an eine morphologisch und laborchemisch völlig ausgeheilte anikterische oder ikterische Hepatitis Virusträger geblieben sind.
4. Personen, die niemals erkrankt waren, aber trotzdem Virusträger sind.

Als Beispiel sei eine Tabelle von Walsh angeführt, in der er ein Patientenkollektiv, das Blut aus kommerziellen Spenderdiensten erhalten hatte mit einem Kollektiv vergleicht, das Blut von freiwilligen Spendern erhalten hatte.

	Komm. Blut	Blut freiwill. Spender
Gesamtzahl d. Pat.	82	28
Hepatitis insges.	42	0
Ikterisch	13	0
Anikterisch	29	0
Mortalität	1	0

Tab. 1 : Vergleich der Hepatitishäufigkeit von
 Patienten, die Blut aus einem kommerziellen
 und aus einem freiwilligen Spenderkollektiv
 bekamen, (nach Walsh, 12)

Hepatitisfrequenz

Von den 241 operierten Patienten wurden abgezogen die in der chirurgischen Universitätsklinik Erlangen verstorbenen 38 Patienten. Von den verbleibenden 203 Patienten hatten 17 (8,2 %) eine Hepatitis bekommen.

Schricker (9) gibt bei einer Untersuchung aus der Erlanger Klinik von 41 Herzoperierten im Anschluß an die Herzoperation bei gleichem Spendergut eine Frequenz von 25,5 % an. Dieser wesentlich höhere Wert liegt sicher daran, daß diese Patienten nach einem von Schricker entworfenem Zeitplan über ein halbes Jahr unter Kontrolle standen, wobei einen Tag vor, am ersten oder zweiten Tag nach der Operation, sowie am vierten, siebten, vierzehnten und dreißigsten Tag postoperativ, dann in monatlichen Abständen mindestens über ein halbes Jahr die SGOT und die SGPT gemessen wurde.

In einer Untersuchung an einem ähnlichen Patientengut - Op. am offenen Herzen - findet Schlaak (8) eine Hepatitisrate von 26 %, auch er hatte die Transaminasen in 14-tägigem Abstand bestimmen lassen.

Walsh (12) gibt an, daß von 82 Patienten, die kommerzielles Blut erhalten hatten, 42 = 51 %, von 28, die Blut von freiwilligen Spendern erhalten hatten, keiner eine Hepatitis bekommen hatte. Hier wurde Hepatitis diagnostiziert,

wenn die SGPT oder SGOT, wenn SGPT nicht verfügbar war, einmal oder mehrmals über 100 Karmen - Einheiten überstieg, oder wenn sich über 2 oder mehr Wochen eine Erhöhung über 80 Einheiten zeigte (Normalwert 40 Karmen-Einheiten). Ikterische Hepatitis wurde diagnostiziert, wenn sie klinisch zu sehen oder das Serumbilirubin über 2 mg % angestiegen war.

Stapenhorst (11), der nur Patienten mit Aortenklappenersatz (Starr-Edwards) nachuntersucht hatte, gibt einen Prozentsatz von 22 an, bei denen er lediglich einen Leberschaden feststellt. Obwohl er die Transaminasen gemessen hatte, nimmt er nur in einem Teil dieser Fälle eine Transfusionshepatitis an. Der größere Teil sei jedoch "auf reaktive, durch den extrakorporalen Kreislauf hervorgerufene Leberveränderungen zurückzuführen, die in den meisten Fällen auf eine bereits vorher durch den chronischen Herzfehler geschädigte Leber treffen".

Dafür spräche die Tatsache, daß bei erworbenen Herzfehlern ein postoperativer Leberschaden doppelt so oft gefunden wird als bei angeborenen. Schließlich seien noch immunologische Prozesse in Betracht zu ziehen.

Wisch (13) gibt 2 Untersuchungsreihen an:

In einer Gruppe wurden bei 50 Patienten vor und nach der Herzoperation Blutuntersuchungen gemacht (nicht näher

beschrieben welcher Art). Dabei fand man nach der Operation bei 2 % eine ikterisch, bei 8 % eine anikterisch verlaufende Hepatitis.

In einer großen Studie, die an 14 amerikanischen Universitäten durchgeführt wurde und bei der 5 000 am Herzen Operierte erfaßt wurden, fand sich eine Hepatitisrate von 2,8 % (bei einer durchschnittlichen Blutgabe von 7,7 Einheiten pro Patient). Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß diese Rate auf 19 % anstieg, wenn zusätzlich Fibrinogen gegeben wurde.

Creutzfeld (5) fand in 2 verschiedenen projektierten Studien ikterische Hepatitiden in 3,5 bzw. 3,9 % der Fälle.

Bei der Reihe, in der 3,9 % ikterische Hepatitiden gefunden wurden, hatte man bei 209 Patienten gezielt Blut untersucht und neben den ikterischen Verläufen in weiteren 21 Fällen (10 %) eine anikterische Verlaufsform einer Hepatitis gefunden, so daß man auf eine Gesamtrate von 14 % kam. Die Diagnose der anikterischen Hepatitis wurde aus dem Ansteigen der SGPT über 17 IE, die der ikterischen Hepatitis aus dem Anstieg des Serumbilirubins über 1,5 mg % gestellt.

Bei Schricker (9) traten von 12 Hepatitiden 9 ikterische und 3 anikterische Formen auf.

Obwohl es bei der Art dieser Nachuntersuchung nicht mehr möglich ist, sei hier doch auf den augenfälligen Unterschied zwischen der Zahl der ikterisch und der anikterisch verlaufenden Hepatitiden verwiesen. Dies ist besonders deshalb wichtig, da auch anikterische Hepatitiden in eine chronische Verlaufsform übergehen können und mit großer Wahrscheinlichkeit für die Gruppe der Lebercirrhosen unbekannter Aetiologie verantwortlich sind, die mit 30 % in den Cirrhosestatistiken geführt werden. (4)

(Vergleiche dazu die Untersuchungen von Shimizu und Kitamoto (10), sowie Sayman und Allen (1) und Hampers (6)).

So konnte Cooper (3) nachweisen, daß bei Soldaten mit anikterischer Hepatitis in 44 % ein Übergang in eine chronische Hepatitis und in 14 % ein Übergang in eine Cirrhose gegeben war.

Inkubationszeit

Von einer Serumhepatitis kann man nur dann sprechen, wenn der Zeitraum zwischen Transfusion und den Beginn der Hepatitis kleiner als 3 Monate ist.

Außerdem muß ein unmittelbar postoperativer Transaminasenanstieg abgegrenzt werden.

Der durchschnittliche Beginn der "Gelbsucht" lag nach unseren Untersuchungen bei 11 Wochen.

Die exakte Aufschlüsselung ergibt folgende Tabelle:

Inkubationszeit	X = Zahl der Hep.
1 - 10 Wochen	11
10 - 20 "	3
20 - 30 "	2
30 - 40 "	1

Tab. 2 : Die zeitliche Verteilung der Inkubationszeiten bei 17 Fällen von Hepatitis.

Zumindest bei den 3 Fällen, die nach mehr als 20 Wochen auftraten, muß entweder eine virale Genese angenommen werden oder an die Möglichkeit gedacht werden, daß in einer der Nachsorgekliniken nochmals Blut transfundiert wurde.

Schlaak (8) gibt einen Inkubationszeitraum von 29 - 110 Tagen an. Auch er weist darauf hin, daß zwischen einem unmittelbar nach der Operation beobachteten Anstieg der

Transaminasen und dem Beginn der eigentlichen Hepatitis ein hinsichtlich der Leber symptomfreies Intervall liege. Für die nicht ikterisch verlaufende Hepatitis ermittelte Walsh (12) eine Inkubationszeit von 50 Tagen, für den ikterischen Verlauf 60 Tage.

Von 35 bei Creutzfeld (5) untersuchten ikterisch und anikterisch verlaufenden Hepatitiden lag der Beginn bei 29 Fällen in einem Zeitraum zwischen 4 und 24 Wochen. Die 6 innerhalb der ersten 4 Wochen aufgetretenen Fälle waren alle nicht ikterisch.

Zusammenhang: Transfundierte Blutmenge - Zahl der Hepatitiden

Von großer Bedeutung für die Klinik ist die Frage, ob das Hepatitisrisiko mit der Menge transfundierten Blutes korreliert. Dabei wäre es von besonderem Interesse, Grenzmengen definieren zu können, die einerseits ein relativ vermindertes Risiko, andererseits ein besonders hohes Risiko anzeigen. Daß dabei unterschiedliche Ergebnisse zu Tage treten, liegt sicherlich an der Unsicherheit katamnестischer Untersuchungen überhaupt, wie möglicherweise an einer örtlich unterschiedlichen Durchseuchung der Bevölkerung mit Hepatitisserregern.

Blutmenge ml	Zahl d. Pat. n	Zahl d. Hep. x	%	
0 - 500	45	2	4,4	} 5,1
500 - 1000	33	4	12,1	
1000 - 2000	73	2	2,7	
2000 - 3000	38	4	10,5	} 6,8
3000 - 4000	21	0	0	
4000 - 5000	13	3	23	} 16,1
5000 - 20000	18	2	11,1	

Tab. 3 : Darstellung des Zusammenhangs von transfundierter Blutmenge und Hepatitis-häufigkeit

Diese Ergebnisse zeigen, daß mit der Menge transfundierten Blutes, das Risiko steigt, an Hepatitis zu erkranken. So findet Schlaak (7), daß ein deutlicher Anstieg des Hepatitisrisikos bei 10 und mehr Konserven liegt. Patienten, die weniger als 15 Konserven erhalten hatten, von denen 31 % eine Hepatitis bekommen haben, vergleicht Walsh (12) mit einer Gruppe, die mehr als 15 Konserven erhalten hatte. Bei dieser Gruppe hatten 62 % eine Hepatitis bekommen.

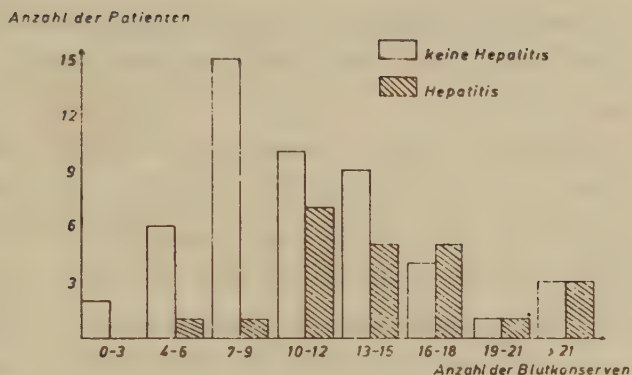
In einer katamnästischen Studie findet Creutzfeld einen proportionalen Anstieg der Frequenz ikterischer Hepatitiden bis zu 4 Konserven, dann pendelt sich die Frequenz bei 5,3 % ein. Siehe Tab.: 4).

Zahl d. Transfus. pro Empfänger	Empfänger n	ikt. Hep. %
0	284	0,35
1	153	1,3
2	86	2,3
3	36	5,5
4	38	5,3
>4	150	5,3

Tab. 4 : Die Häufigkeit der ikterischen Transfusionshepatitis in Göttingen, (nach Creutzfeld , 5)

Übereinstimmend stellen einige Autoren fest (1, 5, 7) daß sich das Risiko ab einer bestimmten Menge transfundierten Blutes nicht mehr steigern läßt. Unsere Ergebnisse stützen diesen Befund:

Während bis zu einer Menge von 5 000 ml ein Anstieg der Hepatitisfrequenz zu sehen ist, treten bei den 18 Patienten, die eine Menge über 5 000 ml erhalten hatten, nur noch 2 Hepatitiden auf.



Tab.: 5) Hepatitismorbidität in Abhängigkeit von der Anzahl transfundierter Blutkonserven nach Operationen mit Hilfe der HLM (nach Schlaak,7).

Diese Tabelle zeigt deutlich, daß mit der Menge transfundierten Blutes das Risiko steigt, sie zeigt aber auch, daß bei sehr großen Mengen (über 16 Transfusionen) nicht mehr als 50 % von einer Hepatitis befallen werden. An einem sehr großen Patientengut wiesen dies auch Sayman und Allen nach:

Zahl d. Transfus.	Zahl d. Pat. n	Zahl d. Hep. %
1	880	1,4
2	572	2,7
3	218	3,2
4	323	2,5
5	135	6,7
6	96	8,3
>6	321	5,7 - 7,8

Tab. 6 : Die Häufigkeit der ikterischen Trans-
fusionshepatitis in Chicago, (nach Saymen
und Allen, 1)

Eine Erklärung für diesen Befund sieht Creutzfeld (5) in der Möglichkeit, daß mit der Transfusion großer Blutmengen die mittransfundierte Gammaglobuline einen gewissen Impfschutz bieten. Dafür spräche, daß bei Einzeltransfusionen das Hepatitisrisiko bei 7,1 % liegt, bei mehr als 4 Konserven jedoch auf 1,4 % je Konserve zurück geht.

Zusammenhang

HLM - Hepatitis

Von speziellem Interesse für die Herzchirurgie ist es natürlich, zu wissen, ob die HLM einen besonderen Einfluß auf die Entstehung einer Hepatitis hat.

Da diese Studie ausschließlich HLM-operierte Patienten erfaßte, können zu diesem Problem nur Vergleichswerte angeführt werden.

Schricker (9) gibt aus der Erlanger Klinik folgende Zahlen: Von 406 Patienten mit verschiedenen Operationen (einschließlich Herzoperationen) bekamen 27 = 6,7 % eine Hepatitis, jedoch bei gleichem Spendergut 25,5 % bei Herzoperationen, von denen sich wiederum 2 Gruppen unterscheiden lassen:

Von 39 Patienten, die mit der HLM operiert wurden, trat bei 12 Patienten (30,9 %) eine Hepatitis auf, während bei 8 Herzoperierten ohne HLM keine Hepatitis auftrat (die Blutmenge blieb dabei unberücksichtigt).

Daß die HLM tatsächlich mit der Entstehung der Hepatitis in Zusammenhang steht, mag aus folgender Beobachtung hervorgehen:

Bei Patienten, die mit dem Mayo-Gibbon Oxygenator versorgt wurden, ergab sich eine Hepatitishäufigkeit von 2,9 %, während bei der Gruppe, die mit dem Bubble Oxygenator operiert wurde, nur 1,6 % Hepatitiden pro Konserve gefunden wurden. (Schlaak,7).

In diesem Zusammenhang sei noch auf die Bemerkung verwiesen, daß in dem Kollektiv mit der höchsten Hepatitisrate auch

die höchste Haemolyserate postoperativ gefunden wurde. Schlaak (7) vermutet, daß durch die mechanisch induzierte Zertrümmerung von Blutzellen Virusmaterial freigesetzt und so das Auftreten einer Hepatitis begünstigt wird.

Zusammenfassung

Bei den 241 an der Universitätsklinik Erlangen an der Aortenklappe operierten Patienten traten bei 203 überlebenden Patienten 22 Hepatitiden auf, in einem durchschnittlichen Zeitraum von 11 Wochen postoperativ. Dabei zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Hepatitisfrequenz bei ansteigender Transfusionsmenge.

Vergleichbare Untersuchungen zeigen, daß eine Operation mit Hilfe der HLM ein erhöhtes Hepatitisrisiko in sich birgt.

Schlußfolgerung:

1. Die Gefahr bei der Übertragung von Blut nicht exakt überwachter Spendergruppen, Hepatitiserreger mit zu transfundieren, ist sehr groß.

Deshalb sollte nur Blut von gesunden - im Sinne der Mitteilung des Bundesgesundheitsamtes - Spendern transfundiert werden.

2. Je mehr Blut oder Plasmabestandteile transfundiert werden, desto größer ist das Risiko, an einer Hepatitis zu erkranken.

Deshalb sollte die Indikation zu Bluttransfusionen gerade bei Herzoperationen so vorsichtig wie möglich gestellt werden.

3. Eine rein katamnestische Untersuchung, die nur auf Angaben von Patienten und Hausarzt beruht, ist nie vollständig, da ein Prozentsatz anikterisch verlaufender Hepatitiden unentdeckt bleibt.

Deshalb sollten Patienten, die Blut oder Plasmateile transfundiert bekamen, möglichst lange die Transaminasen kontrollieren lassen, damit auch klinisch inapparente Verläufe aufgedeckt und behandelt werden können.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S
=====

1. Allen, J.G., Sayman, W.A.:
Serum Hepatitis from transfusions of blood.
J.Amer.med.Ass. 180:1079, 1962.
2. Bundesgesundheitsamt:
BGesBl. 4:242, 1961.
3. Cooper, W.C., Gershon, R.K., Sun, S.-C., Fresh, J.W.:
Anicteric viral hepatitis.
New Eng.J.Med. 274:585, 1966.
4. Creutzfeld, W.:
Die Transfusionshepatitis und ihre Verhütung.
Der Internist 7:1, 1966.
5. Creutzfeld, W., Severidt, H.-J., Schmitt, H., Gallasch, E.,
Arndt, H.J., Brachmann, H., Schmidt, G., Tschaepe, U.:
Untersuchungen über Häufigkeit und Verlauf
der ikterischen und anikterischen Transfusions-
hepatitis.
Dtsch.med.Wschr. 91:1813, 1966.
6. Hampers, C.L., Prager, D., Senior, J.R.:
Post-transfusion anicteric hepatitis.
New Engl.J.Med. 271:747, 1964.

7. Schlaak, M., Bernhard, A., Held, K., Jipp, P., Sachs, V.,
Schaefer, J.:
Zur Transfusionshepatitis nach Herzoperationen.
Verh. dtsch.Ges.inn.Med.:77:1201, 1971.
8. Schlaak, M., Bernhard, A., Lehmann, H., Schaefer, J.:
Hepatitis morbiditas nach Herzoperationen.
Thoraxchirurgie: 20:411, 1972.
9. Schricker, K.Th., Ehler, R.:
Das Problem der Transfusionshepatitis bei den
verschiedenen Operationen.
Med.Welt 22:999, - 1003, 1080 - 1083, 1971.
10. Shimizu, Y., Kitamoto, O.:
The incidence of viral hepatitis after blood
transfusions.
Gastroenterologie 44:740, 1963.
11. Stapenhorst, K., Brunner, L., Hoffmeister, H.E.,
Kirchhoff, P.G., Rastan, H., Koncz, J.:
Spätergebnisse nach Aortenklappenersatz.
Thoraxchirurgie 19:298, 1971.
12. Walsh, J., Purcell, R.H., Morrow, A.G., Chanock, R.M.,
Schmidt, P.J.:
Posttransfusion hepatitis after open-heart
operations.
J.Amer.med.Ass. 211, 261, 1970.

13. Wisch, N., Litwak, R.S., Luckban, S.B., Glass, J.L.:
Hematologic complications of open heart
surgery.
Amer.J.Card.: 31:282, 1973.

INFEKTIONEN NACH AORTENKLAPPENERSATZ

G L I E D E R U N G

=====

1. Einleitung
2. Fragestellung
3. Materialgewinnung und Methode
4. Ergebnisse
5. Diskussion
 - a. zur Definition der Infektion
 - b. zum Zusammenhang: Beatmungszeit - Infektionsrate
 - c. zum Zusammenhang: Bypassdauer - Infektionsrate
 - d. zum Zusammenhang: Reoperation - Infektionsrate
 - e. zur Antibiotikaphylaxe.
6. Zusammenfassung
7. Literaturverzeichnis

Subkutan und Sternuminfektionen nach Aortenklappen-
ersatzoperationen

Mit dem raschen Fortschritt der Herzchirurgie hat die mediane Sternotomie ebenfalls an Bedeutung gewonnen. Ihre Vorteile liegen in der raschen und leichten Anwendbarkeit, dem hervorragenden Herankommen an Herz und große Gefäße bei minimaler Beeinträchtigung der Atmung. Andererseits ist zu bedenken, daß hier ein Knochen durchtrennt wird, dessen Heilung durch die ständige Beanspruchung bei der Atmung beeinträchtigt wird.

Infektionen in diesem Operationsbereich verdienen deshalb große Bedeutung, da eine Ausbreitung auf die Gefäß- bzw. Herzschnitte eine Ausbreitung auf Endocard und Herzklappen nach sich ziehen kann. Selbst wenn die Infektion frühzeitig erkannt und behandelt wird, vermögen dann hohe Dosen spezifischer Antibiotika und Rethorakotomie die hohe Mortalitätsrate wenig zu senken. (3)

Fragestellung:

Die vorliegende Studie befaßt sich mit dem Auftreten von Sternal- und Subkutaninfekten im Anschluß an den operativen Ersatz von Aortenklappen unter den Bedingungen des extrakorporalen Kreislaufs. Wir gingen der Frage nach ob und in welchem Zusammenhang das Auftreten dieser Infektionen mit der Dauer der Beatmung und des extrakorporalen Kreislaufs steht und versuchten herauszufinden, ob wiederholte Operationen das Risiko einer Infektion erhöhen.

Materialgewinnung und Methode:

Die erforderlichen Daten erhielten wir aus den Operationsberichten, den Verlaufsbögen des Wachsaalaufenthalts, sowie den Entlassungsbericht von insgesamt 204 Patienten, das sind alle, die nicht im Operations- und im Wachsaal verstorben waren (Gesamtkollektiv 241). Keine Berücksichtigung fanden Op-Technik (Bandnaht, Drahtnaht ...), Nahtmaterial, sowie objektive Kriterien wie Leukocytenzahl, Anstieg des Fiebers und Beschleunigung der BKS. Die Erreger wurden nicht ermittelt.

Ergebnisse:

Von den 204 Patienten wurde in 4 Fällen Sternalinfektion,
in keinem Fall Subkutaninfektion gefunden.

3 von den 4 Patienten waren zwischen 0 - 10
Stunden beatmet worden.

Davon waren 2 40 - 50 Minuten am extrakorporalen
Kreislauf angeschlossen,

1 Patient 50 - 100 Minuten.

1 Patient war zwischen 10 und 20 Stunden beatmet worden
und 50 - 100 Minuten am extrakorporalen Kreislauf ange-
schlossen.

HLM-Zeit (Min.)		0-40	40-50	50-100
Beatmungs- zeit (Std.)	0-10		2	1
	10-20			1

Tab.1 : Zusammenhang von HLM-Zeit und Beatmungsdauer
beim Auftreten von Sternalinfekten.

29 Patienten dieser Gruppe wurden wegen Blutung rethoraktomiert (meist unmittelbar nach der 1. Operation). Davon bekam 1 Patient eine Sternalinfektion.

Diskussion:

Zur Definition: Während wir zwischen der klinischen Diagnose Subkutan- und Sternalinfektion unterschieden, findet sich häufig (1, 2, 5) die Unterscheidung in "Major und Minor Infektion".

Minor: Positiver Erregernachweis der Wunddrainage,
oder Feststellung eines Lokalinfekts.

Major: Bei positiver Blutkultur aus dem Wundabstrich,
klinischem Lokalbefund und Vorliegen von Entzündungszeichen (BKS, Fieber und Leukocyten). (5)

Verglichen mit den Zahlen anderer Autoren, kann man feststellen, daß die Quote von 2 % eine sehr geringe Infektionshäufigkeit darstellt. So hatte San Felippo insgesamt 14 %, Brown 7,2 % (1,3% + 5,9%) und Goodman 16 % (9,8 % + 6,2 %) gefunden. (1; 2; 5)

Erstaunlicherweise fanden sich die 4 Infektionsfälle bei sehr niedrigen Beatmungszeiten (0 - 20 Stunden), während die Patienten, die länger beatmet wurden, keine Infekte aufzeigten. Wenngleich die Zahlen relativ klein sind, muß man daraus schließen, daß die Beatmungsdauer keinen Einfluß auf das Auftreten von Infekten hat. Dem steht ein Ergebnis von Brown gegenüber, der bei 192 Patienten, 7 = 3,6 % Major-Infektionen beobachtet. Die betroffenen Patienten waren durchschnittlich 1,86 Wochen tracheotomiert gewesen, zusätzlich 12 Minor-Infektionen, die entsprechenden Patienten waren 1,15 Wochen tracheotomiert gewesen. (1) 9 von 11 Patienten, die wegen pulmonaler Komplikationen länger als 2 Tage beatmet werden mußten, bekamen Wundinfekte. (San Felippo) (5)

Dagegen fanden sich Infektionen besonders bei langen Bypasszeiten (40 - 50, 50 - 100 Min.).

Offenbar hat die Bypasszeit Einfluß auf die Infekthäufigkeit, wie auch die Untersuchung von Goodman (2) beweist, der 31 Patienten, die nicht mit HLM operiert wurden, verglichen hatte, mit 41 Patienten, die unter extrakorporaler Zirkulation operiert worden waren. Bei keinem der Patienten der 1. Gruppe trat ein Infekt im Op-Bereich auf, von den 41

Patienten der 2. Gruppe fand man 7 Major und 6 Minor Infektionen. Dieser Befund wird erklärt aus der Tatsache, daß bei extrakorporaler Zirkulation die Leukocyten vermindert, jugendliche Granulocyten vermehrt sind und Fieber etwas länger besteht (Goodman und Brown). (1; 2)

Dagegen war bei der Untersuchung von San Felippo die durchschnittliche Bypaßzeit von Patienten mit Komplikationen im Wundbereich 90 Minuten gegenüber 83 Minuten bei Patienten ohne Komplikationen (5). Eine Differenz, die nicht signifikant ist.

Ähnlich ist das Risiko eine Infektion zu bekommen nach einer Rethorakotomie. Von 29 reoperierten Patienten bekam einer eine Infektion im Wundbereich, gegenüber 174 Nichtreoperierten, bei denen 3 Infektionen beobachtet waren. Dieser Befund, der nicht signifikant ist, deckt sich mit den Ergebnissen von Brown und San Felippo. (1; 5)

Gerade im Zusammenhang mit Herzoperationen, also den Kreislauf unmittelbar berührenden Operationen, sollte dem Problem Beachtung geschenkt werden, wie mangelhafte periphere Durchblutung die Wundheilung bzw. das Entstehen von Infektionen beeinflusst. Brown (1) fand bei Patienten, die

präoperativ und postoperativ vermindertes HMV hatten (periphere Cyanose, kühle Extremitäten, leere periphere Blutgefäße, metabolische Azidose) keine statistisch signifikante Erhöhung der Wundkomplikationen. Er empfiehlt aber trotzdem als wichtigen Teil der Wundversorgung die Herstellung guter peripherer Durchblutung.

Antibiotikaprophylaxe:

Nach jeder Herzoperation werden heute Antibiotika gegeben. Es ist selbstverständlich, daß bei den verheerenden Folgen, die eine Infektion nach Herzoperationen haben kann, besondere Aufmerksamkeit darauf gerichtet wird, ein optimales Antibiotikaprophylaxeprogramm zu entwickeln.

Jeder der in der hier vorliegenden Studie erfaßten Patienten hatte ähnlich wie bei San Felippo (5) folgende Antibiotika nach der Operation bekommen:

100 000 E Penicillin/kg sowie 50 mg Ampicillin/kg im Normalfall. Bei bekannten Allergien wurden entsprechende Mittel gegeben.

Dieses Therapieschema - nur postoperativ systematisch parenteral Antibiotika zu verabreichen - bestätigen Untersuchungen von Goodman (2), der in einer prospektiven

Untersuchung zu folgendem Ergebnis gekommen war:

Von 3 Gruppen bekam eine Gruppe nur Placebo,
eine Penicillin + Streptomycin, die dritte Gruppe
nur Oxacillin präoperativ verabreicht.

Therap.Gruppe	Zahl d. Pat.	Gesamtzahl Infekte	Major	Minor
Placebo	15	5	2	3
Penicillin + Streptomycin	30	8	2	2
Oxacillin	27	7	3	1

Tab. 2 : Zusammenhang zwischen Infektionen und Antibiotika-
gabe. (nach Goodman, 2)

Bei einer Gruppe von 86 Patienten, die Brown (1) beob-
achtete, bei der beim Verschuß des Operationsgebietes
Penicillin und Streptomycin als Puder in die Wunde gestreut
wurde, fanden sich 1 Major- und 12 Minor-Infektionen. Damit
waren die Minor-Infektionen gegenüber anderen Gruppen sogar
leicht erhöht. Vielleicht war die Ursache dafür, daß die

Antibiotika in Puderform appliziert worden waren, was eine erhöhte Antikörperbildung verglichen mit Applikation in gelöster Form ausgelöst haben könnte. Damit hatte Ryan bessere Ergebnisse erzielt. (4)

Zusammenfassung:

Wir berichteten über die Infekthäufigkeit von 204 Patienten, bei denen operativer Ersatz der Aortenklappe vorgenommen wurde. Es wurde keine Subkutaninfektion, jedoch 4 Sternalinfekte beobachtet. Diese Infekte fanden sich bei Patienten, die sehr lange am extrakorporalen Kreislauf angeschlossen waren (40 - 100 min), jedoch nur kurz (0 - 20 Stunden) beatmet wurden.

Es wurde durch Vergleich mit anderen Therapieschemata festgestellt, daß sich das Antibiotikaprogramm der chirurgischen Universitätsklinik Erlangen bewährt hat.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- =====
1. Brown, A.H., Braimbridge, M.V., Panagopulos, P.,
Sabar, E.F.:
The complications of median sternotomy,
J. Thoracic and Cardiovasc. Surg.: 58:189, 1969
 2. Goodman, J.S., Schaffner, W., Collins, H.A.,
Battersby, E.J., Koenig, M.G.:
Infection after cardiovascular surgery,
New Eng.J. Med.: 278:117, 1968
 3. Rosky, L.P., Rodman, T.:
Medical aspects of open-heart surgery.
New Eng.J. Med.: 274:833-893, 886-893, 1966
 4. Ryan, E.:
Penicillin reduction of surgical wound infect.
Brit.J.Surg.: 54:324, 1967.
 5. San Felippo, P.M., Danielson, G.K.:
Complications associated with median sternotomy.
J.Thoracic and Cardiovasc.Surg.: 63:419, 1972

Anhang:

Diese Studie wäre nicht möglich gewesen ohne die großzügige Hilfe von Herrn Prof. Dr. Horbach, Vorstand des Instituts für Biostatistik an der Universität Erlangen-Nürnberg.

Mit seiner Hilfe entwickelten wir einen Fragebogen, in den wir alle Daten eines Patienten bezüglich seiner Anamnese, der Operation und des postoperativen Verlaufs eintragen konnten. Diese Daten wurden auf Lochkarten übertragen und durch ein Computerprogramm mit Hilfe des statistischen Instituts ausgewertet.

Für die vorliegende Studie über Hepatitis, hämolytische Anämie und Infektionen nach Aortenklappenersatz gingen folgende Daten aus den Fragebogen ein und wurden in Beziehung gesetzt:

Diagnose

Op-Jahr

Klappentyp

totale Bypassdauer

Bigeminus

Rethorakotomie

Beatmung

Hämolyse (Mannit)

Subkutaninfektion

Sternuminfektion

Blutgabe gesamt

Hepatitis nach Wochen

hämolytische Anämie nach Wochen

Bei der Bearbeitung der Ergebnisse im Vergleich mit der Literatur zeigte es sich, daß es sehr schwer ist, ohne objektive Kriterien Vergleiche anzustellen und einen Befund zu begründen. Dies trifft besonders für die beiden wichtigen Diagnosen hämolytische Anämie und Hepatitis zu.

Wir würden deshalb vorschlagen, von jedem Patienten zu definierten Zeitpunkten (z.B. 1, 3, 6, 12, 24 Monate p.o.) zumindest die Werte für Hb, SLDH und die Transaminasen zu sammeln. Dies müßte bei der mittlerweile doch sehr guten postoperativen Überwachung der Patienten durch die einweisende kardiologische Klinik bzw. den Hausarzt, durchaus möglich sein, denn - und dies ist auch ein Ergebnis dieser Studie - sowohl Hausärzte als auch Patienten zeigen sich als äußerst kooperativ, wenn man ihnen das eigene Anliegen klar macht, zumal ja sowohl die Diagnose einer klinisch inapparenten Hepatitis als auch die starke Hämolyse für den Patienten von eminenter Bedeutung ist. Vielleicht wäre es möglich, jedem Patienten nach der Operation einen Überwachungskalender an die Hand zu geben, damit er zum jeweiligen Zeitpunkt seinen Hausarzt bzw. die kardiologische Klinik aufsucht, um die nötigen Untersuchungen machen zu lassen. Es wäre dann ein Leichtes, diese Kalender zu sammeln, um die Werte in der operierenden Klinik zu erfassen.

Fragebogen

Erhebungsbogen: Aortenklappen

Projekt:		☒ 1
Name: Vorname:		
Geb.Datum: Archiv-Nr.:		
aufgenommen am: entlassen am:		
Einweisende Klinik:		☐ 2
Hausarzt: Name: Tel.:		
Adresse:		
Nr. der Lochkarte:		☒ 3
Laufende Nr. in der Studie:	☐ ☐ ☐	4-6
Geschlecht:	1 = männl. 2 = weibl.	☐ 7
Alter zur Zeit der Op.:		☐ ☐ 8-9
Datum des Op.-Termins:		☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 10-15
Anamnese:		
Beruf:	1 = nicht körperl. Arbeit 2 = körperliche Arbeit 9 = ohne Angabe	☐ 16
Sport:	1 = keinen 2 = etwas 3 = intensiv 9 = ohne Angabe	☐ 17
Leistungsminderung vor Op.:	1 = nein 2 = ja 9 = ohne Angabe	☐ 18
wenn ja, wie lange?		☐ ☐ 19-20
Arbeitsunfähigkeit vor Op.:	1 = nein 2 = ja, intermitt. 3 = ja, stetig 9 = ohne Angabe	☐ 21
wenn ja, wie lange?		☐ ☐ 22-23
Ambulante ärztliche Behandlung vor Op.:	1 = nein 2 = ja 9 = ohne Angabe	☐ 24
wenn ja, wie lange?		☐ ☐ 25-26
Diesbezügliche Krankenhausbehandlung vor Op.:	1 = nein 2 = ja, intermitt. 3 = ja, stetig 9 = ohne Angabe	☐ 27
wenn ja, wie lange?		☐ ☐ 28-30

Begleitkrankheiten: 1 = nein ☐ 30
 2 = ja
 9 = ohne Angabe
 wenn ja, welche? 1 = Kreislauferkrankungen ☐ 31
 2 = Stoffwechselerkrankungen
 3 = Nierenerkrankungen
 4 = Pulmonalerkrankungen
 5 = Sonstige.....
 9 = ohne Angabe

Frühere Operationen: 1 = nein ☐ 32
 2 = ja
 9 = ohne Angabe
 wenn ja, welche?

Krankheiten bzw. Symptome vor der Op.:
 Gelenkrheumatismus 1 = nein, bzw. ohne Angabe ☐ 33
 2 = vor weniger als 1 Jahr
 Endocarditis 3 = zwischen 1 u. 5 Jahren ☐ 34
 4 = vor länger als 5 Jahren
 Myocardinfarkt 9 = ja, Zeitraum unbekannt ☐ 35
 Dekompensation ☐ 36
 Lungenödem ☐ 37
 Embolie ☐ 38
 Angina-Ruhe ☐ 39
 Angina-Anstrengung ☐ 40
 Dyspnoe-Ruhe ☐ 41
 Hypertonie ☐ 42
 Dyspnoe-Anstrengung ☐ 43
 Rhythmusstörungen ☐ 44

Befund:

Klinischer Schweregrad: 1 = I ☐ 45
 2 = II
 3 = III
 4 = IV

Herzfrequenz nach eintägigem Klinikaufenthalt: Minutenwert ☐ 46-47

RR nach eintägigem Klinikaufenthalt: [mmHg] ☐ 48-49

Hb [g/100 ml] ☐ 50-51

BMS: 1 Std. ☐ 52-53
 2 Std. ☐ 54-55

Gasanalyse:

pO₂
pCO₂
pH

mmHg		60-65
mmHg		40-50
		7.35-7.45

Bese-Excess:

1 = negativ
2 = positiv

mVal/l		22-26
--------	--	-------

Harnbefund:

Eiweiß
Zucker
Leukos

1 = negativ
2 = positiv

3	2	1	0

Elektrolyte im Serum:

K

mVal/l		3.5-5.0
--------	--	---------

Na

"		135-145
---	--	---------

Cl

"		98-108
---	--	--------

Ca

"		2.0-2.5
---	--	---------

Lungenfunktion:

Vitalkapazität

		2.0-2.5
--	--	---------

Sekundenwert

		1.0-1.5
--	--	---------

AGW

		1.0-1.5
--	--	---------

Tiffeneautest:

expiratorisch
inspiratorisch

% der VK		80-100
"		80-100

Coronarangiographie:

1 = keine Angabe
2 = o.B.
3 = pathologisch

Katheter: präoperativ

intraoperativ
vor Korrektur

intraoperativ
nach Korrektur

RA

30-40	40-50	50-60	60-70	70-80

RV

40-50	50-60	60-70	70-80	80-90

PA

50-60	60-70	70-80	80-90	90-100

PC

40-50	50-60	60-70	70-80	80-90

LA

40-50	50-60	60-70	70-80	80-90

LV

40-50	50-60	60-70	70-80	80-90

ED

40-50	50-60	60-70	70-80	80-90

Gradient

40-50	50-60	60-70	70-80	80-90

Präoperative Medikamente:

Digitalis	1 = nein	☐	62
	2 = ja, nur kurz vor Op.	☐	
Diuretika	3 = ja, länger	☐	53
	4 = ja, Zeitraum nicht ersichtlich	☐	64
Antiarhythmika		☐	55
K		☐	66
Coronardilatoren		☐	67

Operation:

Operationszeit in Min. 57-59

Operationsdiagnose:

1 = Stenose	☐	60
2 = Insuffizienz	☐	
3 = beides	☐	
1 = nicht verkalkt	☐	61
2 = verkalkt	☐	
3 = stark verkalkt	☐	

Weitere Klappenbeteiligung:

1 = T	☐	62
2 = M	☐	
3 = P	☐	

Klappentyp (Prothesen):

1 = Starr Edwards	☐	63
2 = De Bakey	☐	
3 = Björk	☐	
4 = Cutter	☐	
5 = Kay Shiley	☐	
6 = Sonstige	☐	

Aortenektasie:

1 = keine	☐	69
2 = mäßig	☐	
3 = stark	☐	
1 = nicht verkalkt	☐	65
2 = verkalkt	☐	

Aorta zu: Min. 66-67

Partielle Bypassdauer: Min. 68-70

Totale Bypassdauer: Min. 71-73

Niedrigster Bypassdruck: mmHg 74-76

wie lange? Min. 77-79

EEG: 1 = gut ☐ 78 ☐ 79

Blutverlust im Op.: 80-82

Blutgabe im Op.: 83-85

K-Gabe: 86-88

mVal/m² Oberfl. 89-91

Alupent-Adrenalin-Morphen: 1 = nein
2 = massiv

☐ 2b

Xylocain-Isoptin-Epanutin: 1 = nein
2 = massiv

☐ 2c

Komplikationen: 1 = nein
2 = ja

☐ 2d

Wechsel:

Deuer des Wechselaufent-
haltes in

[Std.]

☐ ☐ ☐ 2e-2g

Systol. Druck unter 70 mmHg: 1 = nein
2 = ja

☐ 2h

Alupent-Adrenalin-Morphen: 1 = nein
2 = massiv

☐ 2i

Xylocain-Isoptin-Epanutin: 1 = nein
2 = massiv

☐ 2j

K-Gabe:

1. Tag
2. Tag

[Val]

☐ ☐ ☐ 2k-2l
☐ ☐ ☐ 2m-2n

K-Wert:

1. Tag
2. Tag

[Val/l]

☐ ☐ ☐ 2o-2p
☐ ☐ ☐ 2q-2r

Arrhythmie:

1 = keine
2 = am 1.Tag
3 = am 2.Tag
4 = am 1.u.2.Tag

☐ 2s

ES:

1 = keine
2 = am 1.Tag
3 = am 2.Tag
4 = am 1.u.2.Tag

☐ 2t

Bigeminus:

1 = keine
2 = am 1.Tag
3 = am 2.Tag
4 = am 1.u.2.Tag

☐ 2u

Rethorakotomie:

1 = nein
2 = ja

☐ 2v

Intubetion:

[Std.]

☐ ☐ ☐ 2y-2z

Beetmung:

[Std.]

☐ ☐ ☐ 2a-2b

Blutverlust im Wechsel:

[ml]

☐ ☐ ☐ ☐ 2c-2d

Blutgebe im Wechsel:

1. Tag
2. Tag

[ml]

☐ ☐ ☐ ☐ 2e-2f
☐ ☐ ☐ ☐ 2g-2h

Befunde:

Frequenz:

Minutenwert

97-99

RR:

[mmHg]

81-83

Leukos:

[tausend/mm³]

27-28

Hb:

[gr/100 ml]

60-62

K-Wert:

[mVal/l]

63-64

Katamnese:

Gesamtklinikaufenthalt:

Chirurgie:

[Tage]

65-66

Medizin:

präoperativ

[Tage]

67-68

postoperativ

70-72

Schweregrad bei interner Klinikentlassung:

1. Kontrolle

2. Kontrolle

3. Kontrolle

Mo p.o.

90-92

92-94

94-96

Schweregrad

70

72

74

Hb [gr/100 ml]

59-61

61-63

63-65

RR [mmHg]

77-79

79-81

81-83

Beschwerdefreiheit nach

[Tage]

86-88

Belastbarkeit nach

[Tage]

88-90

Arbeitsfähigkeit nach

[Tage]

90-92

Blutung auf Grund von Marcumar:

gering nach

[Tage]

92-94

bedrohlich nach

[Tage]

94-96

Hepatitis nach

[Tage]

96-98

Pericarditis nach

[Tage]

98-100

Endocarditis nach

[Tage]

100-102

Embolie nach

[Tage]

102-104

Schwindelanfälle nach

[Tage]

104-106

Hämolytische Anämie nach

[Tage]

106-108

Dyspnoe nach

[Tage]

108-110

Infarkt nach

[Tage]

110-112

Angina pectoris nach

[Tage]

112-114

Ist der Patient arbeitsfähig? ☐ ☐ nein ☐ ja seit..... Mon. postop.

Hat der Patient seine Berufstätigkeit geändert? ☐ ☐ nein ☐ ja

Befindet sich der Patient in regelmäßiger ärztlicher Kontrolle?
☐ ☐ nein ☐ ja

Beim Hausarzt ☐
Beim Internisten ☐
In einer Klinik ☐

Läßt der Patient regelmäßig seinen Quickwert kontrollieren?

Beim Hausarzt ☐ ☐
Beim Internisten ☐ ☐ nein ☐ ja
In einer Klinik ☐

Ist der Quickwert konstant, ☐

schwankt bis 10 % ☐
schwankt über 10 % ? ☐

Patient lebt ☐ ist gestorben am

Todesursache

Sonstige Komplikationen.....

Wir bitten Sie, Besonderheiten zu vermerken, die wir nicht aufgeführt haben, die Ihnen aber zur postoperativen Beurteilung des Patienten wichtig erscheinen.

Sollten Sie die eine oder andere Frage nicht beantworten können, bitten wir Sie, den Bogen trotzdem zurückzuschicken.

Herslichen Dank für Ihre Mitarbeit!

Fragebogen an den Patienten

Name: geb. am:

Operation am:

Stehen Sie unter ärztlicher Kontrolle? ja ☐ nein ☐

Anschrift des behandelnden Arztes:

Dr.

()

.....

Sind Sie mit dem Operationsergebnis zufrieden? ja ☐ nein ☐

Hat sich Ihr Zustand wesentlich gebessert? ja ☐ nein ☐

Sind Sie jetzt arbeitsfähig? ja ☐ nein ☐

Sind Sie in Ihrem früheren Beruf tätig? ja ☐ nein ☐

Waren Sie vor der Operation berentet? ja ☐ nein ☐

Sind Sie heute berentet? ja ☐ nein ☐

Hatten Sie nach der Operation: eine Gelbsucht?

geschwollene Beine? ja ☐ nein ☐

eine wesentliche Atemnot? ja ☐ nein ☐

Haben Sie ein Engegefühl über der Brust? ja ☐ nein ☐

wenn ja, seit:

Haben Sie irgendwelche Klagen?

.....

.....

.....

Lebenslauf

Ich wurde am 12.11.1949 in Oberviechtach geboren.

Vom 1.9.1956 bis zum Juli 1960 besuchte ich die Volksschule in Oberviechtach.

Am 1.9.1960 trat ich in die Oberrealschule in Weiden ein, wo ich im Juni 1969 das Abitur machte.

Seit dem Winter-Semester 1969/70 studierte ich an der Friedrich-Alexander Universität Erlangen Medizin.

Ich schloß das Studium im Sommer-Semester 1975 mit dem Staatsexamen ab.

Copie - Center 2000

852 ERLANGEN • Obere Karlstr. 30